

Aus dem
Institut für Rechtsmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. M. Graw

**Immunhistochemische
und morphometrische
Untersuchungen
der Corpora mamillaria
bei Drogentoten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jana Eisenlohr
aus Bonn
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Graw

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Winfried Lange

Prof. Dr. Walter Nathrath

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definitionen	1
1.2	Epidemiologie	2
1.3	Opioide und Substitutionsstoffe	3
1.3.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik	3
1.3.2	Opioide/Substitutionsstoffe und ZNS	5
1.3.3	Todesfälle	6
1.4	Kokain	7
1.4.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik	7
1.4.2	Kokain und ZNS	8
1.4.3	Todesfälle	9
1.5	Cannabis	10
1.5.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik	10
1.5.2	Cannabis und ZNS	11
1.6	Amphetamine	12
1.6.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik	12
1.6.2	Amphetamine, Metamphetamine und ZNS	14
1.6.3	Todesfälle	15
1.7	Corpora mamillaria	16
1.7.1	Anatomie	16
1.7.2	Veränderungen bei ausgesuchten Krankheitsbildern	18
1.8	Fragestellung	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Untersuchungsmaterial	21
2.2	Neurohistopathologische Untersuchungen	22
2.3	Immunhistochemische Untersuchungen	23
2.4	Morphometrische Auswertung	25
2.5	Bestimmung der Nervenzelldichte in den Corpora mamillaria	25
2.6	Statistische Auswertung	25

3	Ergebnisse	26
	3.1 Allgemeine Daten	26
	3.2 Chemisch-toxikologische Untersuchungen	27
	3.3 Immunhistochemische Untersuchungen	27
	3.4 Untersuchung der Nervenzelldichte	28
4	Diskussion	29
	4.1 Methode	29
	4.2 Chemisch-toxikologische Untersuchungen	30
	4.3 Veränderungen in den Corpora mamillaria	31
5	Zusammenfassung	34
6	Literaturverzeichnis	35
7	Anhang	54
	7.1 Daten der Drogengruppe	54
	7.2 Daten der Kontrollgruppe	55
	7.3 Daten der Alkoholgruppe	56
	7.4 Daten der HIV-positiven Gruppe	57
	7.5 Daten der Schizophreniegruppe	57
	7.6 Nervenzelldichte	57
	7.7 Immunhistochemische Untersuchungen	58
	7.8 Chemikalien	60
	7.9 Abkürzungsverzeichnis	61
8	Danksagung	62

1 Einleitung

Der Konsum illegaler Drogen stellt ein weltweites Phänomen dar. Schätzungen gehen davon aus, dass im Jahr 2012 zwischen 162 und 324 Millionen Menschen oder 3,5 % bis 7,0 % der Population im Alter von 15–64 mindestens einmal im Vorjahr illegale Substanzen konsumiert haben. Geschätzte 10–12 % (16–39 Millionen) dieser Konsumenten betreiben einen problematischen Drogenkonsum („injizierender Drogenkonsum oder andauernder/regelmäßiger Konsum von Opioiden, Kokain und/oder Amphetaminen“) [UNODC World Drug Report 2014]. Chronischer Drogenkonsum kann für die Gesundheit schwerwiegende Folgen bis hin zum Tod haben. Seit Beginn der Erhebung von polizeilichen Statistiken im Jahre 1973 wurden in Deutschland 43.678 Drogentote registriert [Bundeskriminalamt 2014].

1.1 Definitionen

Als *Drogentod* werden laut Bundeskriminalamt Todesfälle definiert, die in einem kausalen Zusammenhang mit dem missbräuchlichen Konsum von Betäubungs- oder Ausweichmitteln/Ersatzstoffen stehen. Darunter fallen insbesondere: Todesfälle infolge Überdosierung oder infolge langzeitigen Missbrauchs, Selbsttötungen aus Verzweiflung über Lebensumstände oder unter der Einwirkung von Entzugerscheinungen, tödliche Unfälle von unter Drogeneinfluss stehenden Personen [Bundeskriminalamt 2014].

Eine *Polytoxikomanie* (Mehrfachabhängigkeit) wird in der ICD-10 als Störung durch multiplen Substanzgebrauch unter F19 kodiert. Diese Diagnose soll gewählt werden, wenn die Substanzaufnahme chaotisch und wahllos verläuft oder wenn Bestandteile verschiedener Substanzen untrennbar vermischt sind [Dilling et al. 2004]. Im DSM-IV wird die Kategorie Polytoxikomanie benutzt, wenn über einen Zeitraum von 12 Monaten die Person wiederholt psychotrope Substanzen aus wenigstens drei Substanzgruppen konsumiert hat (ohne Nikotin und Koffein), aber keine Substanz für sich allein dominierte. Während dieses Zeitabschnitts wurden die Kriterien für eine Abhängigkeit von psychotropen Substanzen als Gruppe erfüllt, nicht jedoch für eine spezifische Substanz (DSM-IV: 304.80) [Saß und Zaudig 2003].

1.2 Epidemiologie

Im Jahr 2013 wurden in Deutschland 1002 Drogentodesfälle registriert. Gegenüber dem Vorjahr (944) nahm die Zahl der drogenbedingten Todesfälle erstmals seit 2009 leicht zu (+6 %) (s. Abb.1). Entsprechend dem Trend der vergangenen Jahre stieg das Durchschnittsalter der Drogentoten auf 38 Jahre an [Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2014].

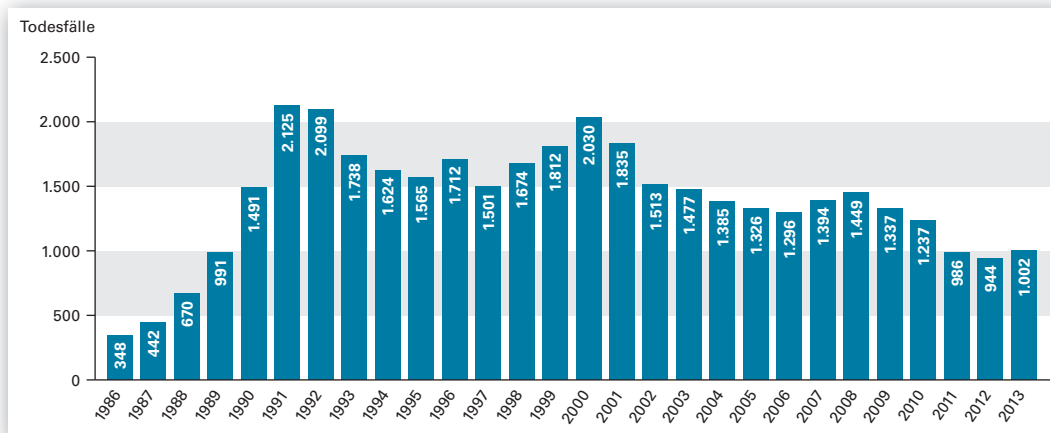


Abbildung 1: Drogenbedingte Todesfälle in Deutschland im Langzeitverlauf
[BKA 2014, Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2014].

Die Mehrzahl der Drogenkonsumenten (421 Menschen) verstarb an einer Vergiftung durch Heroin/Morphin in Verbindung mit sonstigen Substanzen (280) bzw. Substitutionsmitteln in Verbindung mit anderen Substanzen (207). Zweithäufigste Todesursache war eine alleinige Intoxikation mit Heroin/Morphin (194 Menschen). An dritter Stelle der Todesursachen stehen gesundheitliche Langzeitschäden durch jahrelangen Drogenkonsum (94 Menschen) [Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2014].

In älteren Studien wird als häufigste Todesursache die Heroinintoxikation angegeben [Kaa et al. 1993, Kringsholm et al. 1994, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993a, Steentoft et al. 2006, Webb et al. 2003]. Daneben wird die Bedeutung von Mono- oder Mischintoxikationen mit Substitutionsmitteln betont [Bentley et al. 1996, Milroy und Forrest 2000, Shields et al. 2007]. Jüngere Studien berichten von einer kontinuierlichen Abnahme der Heroin/Morphin bedingten Todesfälle und einem Anstieg der Anzahl tödlicher Intoxikationen mit Methadon [Graham et al. 2008, Simonsen et al. 2011].

Die in der Drogenszene in Deutschland neben Alkohol und Nikotin üblichen Suchstoffe ließen sich bei den für diese Arbeit untersuchten Drogentoten nachweisen und werden im Folgenden dargestellt. Auf die Darstellung verschiedener Medikamente (z. B. Antidepressiva, Anxiolytika, Neuroleptika, Sedativa), die im Rahmen einer Polytoxikomanie häufig konsumiert werden, wurde verzichtet.

1.3 Opioide und Substitutionsstoffe

Zur Opiumgewinnung werden die Samenkapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) angeritzt. Aus dem auslaufenden Milchsaft, der zur Trocknung an der Kapsel belassen wird, entsteht durch enzymatische Prozesse das Rohopium. Es enthält etwa 25 verschiedene Alkaloide. Pharmakologisch wichtig sind Morphin, Noscapin, Codein, Papaverin und Thebain. Die Opiumtrockenmasse enthält etwa 12% Morphin; die anderen Alkaloide kommen mit Ausnahme von Noscapin (5%) in weit geringeren Mengen ($\leq 1\%$) vor [Forth 2001]. Die natürlich im Opium vorkommenden Alkaloide bezeichnet man als Opiate, Stoffe mit morphinanaloger Wirkung hingegen als Opioide [Karch 2008]. Heroin (Diacetylmorphin) ist ein halbsynthetisches Morphinderivat welches durch doppelte Acetylierung aus Morphin entsteht. Das natürlich vorkommende Alkaloid Codein kann halbsynthetisch durch Methylierung von Morphin gewonnen werden. Die weitere Hydrierung des Codeins ergibt dessen Derivat Dihydrocodein [Haen und Wodarz 1999]. Methadon wird vollsynthetisch hergestellt und gehört zur Klasse der Diphenylpropylamin-Derivate [Karch 2008].

1.3.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Opioide wirken durch Bindung an spezifische, membrangebundene Proteine; die Opioidrezeptoren. Diese gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Guaninnucleotidbindendes Protein) und werden in μ -, κ - und δ -Rezeptoren unterteilt [Forth 2001, Karch 2008]. Natürliche Liganden der Opioidrezeptoren sind endogene Oligopeptide aus der Gruppe der Endorphine, Enkephaline und Dynorphine. Endogene Peptide sowie synthetische Opioide unterscheiden sich in ihrer Affinität zu den Rezeptor-Subtypen. Die Mehrzahl der Opioide interagiert mit μ -Rezeptoren [Forth 2001, Haen und Wodarz 1999].

Eine Aktivierung der Opioidrezeptoren ruft sowohl zentrale als auch periphere Effekte hervor. Zentral wirken Opioide analgetisch, sedativ, tranquillisierend, euphorisierend, atemdepressiv, emetisch/antiemetisch, antitussiv, miotisch und blutdrucksenkend. Peripher kommt es zu einer opioidvermittelten Tonussteigerung der glatten Muskulatur u.a. mit Pyloruskonstriktion, Obstipation, Störung des Gallenflusses, Miktionsbeschwerden und Harnverhalt. Durch Freisetzung von Histamin aus Mastzellen können allergische Hautreaktionen, sowie eine Verengung der Bronchien und Blutdruckabfall ausgelöst werden [Forth 2001].

Der Opioidrausch geht einher mit starker Euphorie, dem Gefühl des Losgelöstseins und einem gesteigerten Selbstbewusstsein. Danach folgt meist eine sedierende Wirkung mit Apathie und gelegentlich Dysphorie und schließlich psychomotorischer Verlangsamung und kognitiven Störungen. Mit zunehmender Intoxikation treten Verwirrtheit, Somnolenz auf [Brunnhuber 2005]. Eine Opioidintoxikation wird von einer typischen Symptomtrias aus Miosis, Koma und Atemdepression bis hin zum Atemstillstand begleitet [Forth 2001].

Chronische Zufuhr von Opioiden führt zur Toleranzentwicklung und starker psychischer und physischer Abhängigkeit [Forth 2001]. Bei Absetzen oder Dosisreduktion kommt es zu Entzugssymptomen mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Zittern, Schwitzen, Gänsehaut, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen, Pupillenerweiterung, Tränenfluss, Rhinorrhö, Hypertonus, Tachykardie und Fieber. Psychisch treten ein starkes Craving („Suchtdruck“), Depressionen, Schlafstörungen, Angst und Unruhe auf [Brunnhuber 2005].

Die Aufnahme von Heroin kann nasal, durch Inhalation/Rauchen oder intravenös erfolgen [Quinn 1997]. Bei intravenöser Anwendung kommt es zu einem sehr schnellen und intensiven Wirkungseintritt („Kick“). Dieser kommt durch die rasche Anflutung des Wirkstoffes im ZNS zustande, denn Heroin passiert aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit leichter als andere Opioide die Blut-Hirn-Schranke und hat in weniger als einer Minute bereits die höchste Plasmakonzentration erreicht [Iten 1994, Sporer 1999]. Im Organismus wird Heroin in einer ersten Phase sehr schnell (2–9 min) in seinen aktiven Metaboliten 6-Monoacetylmorphin (6-MAM) und in einer zweiten Phase (38 min) zu Morphin (Halbwertszeit 1,9–3,1 Stunden) verstoffwechselt. In der Leber findet eine Konjugation von Morphin mit Glucuronsäure statt. Dabei entstehen das analgetisch unwirksame Morphin-3-Glucuronid (55 %) und der aktive Metabolit Morphin-6-Glucuronid. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils renal (90 %) und teilweise biliär (10 %) [Forth 2001, Iten 1994, Quinn 1997]. Analgetisch wirkt reines Heroin doppelt so stark wie Morphin. Es bietet jedoch keine therapeutischen Vorteile im Vergleich zu Morphin oder anderen Opioiden [Quinn 1997].

Codein, ein Alkaloid aus dem Rohopium wird als Antitussivum und als Analgetikum angewendet, häufig in Kombination mit Nicht-Opioidanalgetika. Es wird enteral gut resorbiert, die orale Bioverfügbarkeit beträgt 50 %. Nach der Resorption wird Codein zu einem kleinen Teil zu Morphin demethyliert. Etwa 80 % des Codeins wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten glucuronidiert. Die Codeinmetaboliten werden sowohl in freier, als auch in konjugierter Form renal als Glucuronide ausgeschieden [Forth 2001]. Für Codein lassen sich Halbwertszeiten im Bereich von 1,9–3,9 Stunden messen. Die analgetische Wirkung von Codein ist im Vergleich zu Morphin deutlich geringer [Iten 1994].

Dihydrocodein ist ein halbsynthetischer Abkömmling des Morphins und wird als Schmerz- sowie als Hustenmittel eingesetzt. Die Applikation erfolgt in der Regel intravenös oder oral [Forth 2001]. Nach Resorption wird es zu Dihydromorphin und Nordihydrocodein demethyliert [Schmidt et al. 2003]. Wie beim Codein erfolgt die Ausscheidung in freier oder konjugierter Form. Die analgetische Potenz ist etwas höher als die des Codeins [Forth 2001].

Methadon ist ein Racemat und setzt sich zu gleichen Anteilen aus den Isomeren L-Methadon und D-Methadon zusammen. Die an den Opioidrezeptoren pharmakologisch wirksame Substanz ist Levomethadon [Haen und Wodarz 1999], deren Wirkung etwa viermal stärker ist als die des Morphins [Forth 2001]. Methadon wird zur Heroinsubstitution und zur Behandlung von chronischen Schmerzen verwendet [Fainsinger et al. 1993, Farrell et al. 1994]. Aufgrund seiner stark lipophilen Eigenschaften passiert es leicht die Blut-Hirn-Schranke [Quinn et al. 1997]. Nach oraler Applikation wird es schnell und fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 90 % [Haen und Wodarz 1999, Iten 1994]. In der Leber erfolgt der Abbau zu einer Reihe inaktiver Metaboliten, die über die Niere und die Galle ausgeschieden werden [Iten 1994, Karch 2008].

1.3.2 Opioid/Substitutionsstoffe und ZNS

Neuroradiologische Befunde

Computertomografie (CT)-Studien zeigten bei chronischen Heroinkonsumenten Auffälligkeiten im Sinne einer cerebralen Atrophie [Pezawas et al. 1998, Strang und Gurling 1989]. In der Magnetresonanztomografie (MRT) fanden sich verringerte Volumina der grauen Substanz in bestimmten Hirnarealen [Liu et al. 2009, Lyoo et al. 2006] sowie Demyelinisierungsherde in der weißen Substanz [Lyoo et al. 2004, Volkow et al. 1988a], die auf ischämische Läsionen zurückgeführt werden. Während die Positronenemissionstomografie (PET) eine Reduktion des cerebralen Glucosemetabolismus [Galynker et al. 2000] aufzeigte, wurden mittels Single-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT) Perfusionsdefizite in verschiedenen Hirnregionen nachgewiesen [Botelho et al. 2006, Danos et al. 1998, Rose et al. 1996]. Bei der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) fanden sich Hinweise auf regional umschriebene Störungen der Integrität in der weißen Substanz, die auf axonale Schädigungen hinweisen [Liu et al. 2008, Qiu et al. 2013] sowie ausgedehntere Integritätsdefizite, die mit der Dauer des Heroinmissbrauchs korrelieren [Bora et al. 2012, Qiu et al. 2013].

Infektionen

Infektionen bei Heroinkonsumenten werden meist durch unsterile Injektionstechniken und die durch den chronischen Opioidkonsum hervorgerufene Immunsuppression verursacht [Karch 2008, Kaushik et al. 2011]. Als ZNS-Komplikationen werden u. a. Abszesse oder Meningitiden beschrieben [Amine 1977, Hershewe et al. 1988, Karch 2008, Kasantikul 1987]. In der Folge von Endokarditiden kann es sekundär zu intrakraniellen septischen Herden oder mykotischen Aneurysmen mit nachfolgender Ruptur und Subarachnoidalblutung kommen [Richter et al. 1973, Amine 1977, Adelman und Aronson 1969].

Hypoxisch-ischämische Veränderungen

Nach tödlicher akuter Heroinintoxikation finden sich bei der Autopsie in bis zu 90 % der Fälle zerebrale Ödeme [Büttner 2011, Büttner et al. 2000, Oehmichen et al. 1996, Richter et al. 1973]. Morphologische Anzeichen neuronaler Zellschädigung werden allerdings üblicherweise erst bei Überlebenszeiten von fünf Stunden und mehr gefunden [Karch 2008]. Beschrieben wurden ischämische Nervenzellschädigungen [Oehmichen et al. 1996] eine hypoxisch-ischämische Leukenzephalopathie [Ginsberg et al. 1976, Protass 1971] sowie Neuronenverluste und bilaterale, symmetrische ischämische Läsionen im Globus pallidus [Andersen und Skullerud 1999, Pearson et al. 1976], die jeweils auf die toxisch vermittelte Hypoxie zurückgeführt werden.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Fokale neurologische Defizite können sowohl unmittelbar nach Heroininjektion als auch zeitverzögert (bis zu 24 Stunden und mehr) auftreten [Caplan et al. 1982, Kelly et al. 1992]. Hirninfarkte von Heroinkonsumenten treten in der Regel im Zusammenhang mit infektiösen Endokarditiden oder mykotischen Aneurysmen auf [Adle-Biassette et al. 1996, Brust 1993, King et al. 1978, Niehaus und Meyer 1998, Villa und Chamorro 1997].

1.3.3 Todesfälle

Die Mortalität unter Opioidkonsumenten ist bis zu zwanzig Mal höher als in der Allgemeinbevölkerung der gleichen Altersgruppe [EMCDDA 2011]. Die überwiegende Mehrzahl der Drogentoten ist männlich und weist einen langjährigen Drogenkonsum auf [Bentley und Bussutil 1996, Darke et al. 2000, Darke et al. 2011, Kaa et al. 1993, Sporer 1999, Ward und Barry 2001]. Der Altersgipfel liegt in der dritten Lebensdekade [Bentley und Bussutil 1996, Darke et al. 2000, Darke et al. 2011, Kaa et al. 1993, Preti et al. 2002]. Häufigste Todesursache ist eine Opioidüberdosierung [EMCDDA 2011, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Steentoft 2006, Simonsen 2011]. Die bei Todesfällen nachgewiesenen Morphinkonzentrationen liegen allerdings oftmals in Bereichen, die auch bei lebenden Konsumenten nachgewiesen werden. Unbeabsichtigte tödliche Intoxikationen wurden daher auf den wechselnden Reinheitsgrad der Substanzen oder eine herabgesetzte Toleranz gegenüber dem Wirkstoff (z. B. nach Abstinenzphasen) zurückgeführt [Darke und Zador 1996, Darke et al. 2000, Kaa et al. 1993, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993b, Steentoft et al. 2001, Warner-Smith et al. 2001]. In der Mehrzahl der Fälle finden sich jedoch zusätzlich weitere Substanzen, insbesondere Alkohol- und/oder Benzodiazepine, die aufgrund synergistischer Effekte das Risiko zu versterben deutlich erhöhen [Büttner 2011, Darke und Zador 1996, Darke et al. 2000, Darke et al. 2006, Kaa et al. 1993, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993a, Steentoft et al. 2001, Warner-Smith et al. 2001].

1.4 Kokain

Kokain ist ein psychostimulierendes Alkaloid aus den Blättern des Kokastrauches (*Erythroxylum coca*), der vor allem in Peru und Bolivien beheimatet ist. Die Ureinwohner Südamerikas kauen traditionell die Kokablätter zur Bekämpfung von Hunger und Müdigkeit [Treadwell 2007, Warner 1993]. Die extrahierte und zum wasserlöslichen Kokainhydrochlorid weiterverarbeitete Wirksubstanz wird in Pulverform als „Koks“ oder „Schnee“ angeboten. Kokain-Hydrochlorid wird üblicherweise intranasal konsumiert, kann aber auch oral oder intravenös angewendet werden. Modifizierte Formen des Kokainhydrochlorids sind „Crack“ und „Freebase“. Durch Extraktion in Ether bzw. Kochen in Backpulverlösung entsteht die freie Base, die im Gegensatz zum Kokainhydrochlorid hitzestabil ist und geraucht werden kann [Karch 2008, Quinn et al. 1997].

1.4.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Nach der Resorption überwindet Kokain aufgrund seiner stark lipophilen Eigenschaften schnell die Blut-Hirn-Schranke [Iten 1994, Karch 2008]. Der Wirkungseintritt ist abhängig von der Konsumart. Nach intravenöser Injektion oder Inhalation beginnt die Kokainwirkung innerhalb von Sekunden. Die nasale Applikation („schnupfen“) führt nach einigen Minuten zum Effekt. Die Halbwertszeit von Kokain beträgt beim Menschen zwischen 30 bis 90 Minuten [Iten 1994, Quinn et al. 1997]. Kokain wird hauptsächlich in der Leber zu Benzoylecgonin und Methylecgonin abgebaut. Diese sind pharmakologisch inaktiv und werden renal ausgeschieden. In Anwesenheit von Alkohol wird über einen Transmethylierungsschritt Cocaethylen gebildet, welches ein ähnliches Wirkprofil wie Kokain besitzt und dessen euphorisierende Wirkung verlängert [Karch 2008, Quinn et al. 1997]. Kokain wirkt durch Bindung an spezifische präsynaptische Rezeptoren. Haupteffekt ist eine gesteigerte dopaminerge Neurotransmission durch die Ausschüttung von Dopamin aus synaptischen Vesikeln sowie die Hemmung der Wiederaufnahme. Darüber hinaus hemmt Kokain die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin [Haen und Wodarz 1999, Quinn et al. 1997]. Es wirkt psychotrop und sympathomimetisch sowie in höheren Konzentrationen lokalanästhetisch [Forth 2001]. Die Aufnahme von Kokain bewirkt initial einen höheren Grad an Euphorie, Wachheit und Wohlbefinden, eine Unterdrückung von Hunger und Ermüdungsgefühl, eine Leistungs- und Antriebssteigerung und eine Verstärkung des sexuellen Erlebens [Brunnhuber et al. 2005]. Die Wirkung hält meist nur kurz an. Der langfristige Konsum mündet häufig in Angst und ausgeprägter Aggressionsneigung. Bei Dauergebrauch können Delire, Depressionen und paranoide Zustände auftreten. Aufgrund einer sich schnell entwickelnden Toleranz besitzt Kokain ein hohes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential [Forth 2001]. Die sympathische Hyperaktivität manifestiert sich u. a. in Symptomen wie Mydriasis, Anstieg des Blutdrucks, Tachykardien, Tacharrhythmien sowie einer Neigung zu Gefäßspasmen [Cregler und Mark 1986, Forth 2001, Karch 2008].

1.4.2 Kokain und ZNS

Neuroradiologische Befunde

Bei computertomografischen Untersuchungen chronischer Kokainkonsumenten fand sich eine diffuse cerebrale Atrophie [Pascual-Leone et al. 1991]. MRT-Studien stellten verringerte Volumina der grauen und weißen Substanz in bestimmten Hirnregionen fest [Bartzokis et al. 1999, Franklin et al. 2002, Lim et al. 2008] sowie umschriebene Demyelinisierungsherde und hyperintense Bereiche in der weißen Substanz, die auf ischämische Läsionen zurückgeführt wurden [Bartzokis et al. 1999, Lim et al. 2008, Lyoo et al. 2004, Volkow et al. 1988a]. Bei PET- und SPECT-Studien zeigten sich eine Reduktion des zerebralen Glukosemetabolismus bzw. fokale Perfusionsdefizite in verschiedenen Hirnregionen [Ernst et al. 2000, Gottschalk et al. 2002, London et al. 1990, Strickland et al. 1993, Tumei et al. 1990, Volkow 1988b, Volkow et al. 1991]. Mittels Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) konnten mikrostrukturelle Veränderungen in der weißen Substanz und im Corpus callosum beobachtet werden [Ma et al. 2009, Romero et al. 2010].

Zerebrovaskuläre Komplikationen

Drogenassoziierte zerebrovaskuläre Komplikationen werden am häufigsten nach Kokainkonsum beobachtet [Büttner 2011, 2003, Treadwell 2007]. Die Symptome entwickeln sich in der Regel unmittelbar oder bis zu drei Stunden nach Kokain-Einnahme [Brust 1993, Daras et al. 1994, Levine et al. 1991]. Kokain-induzierte Hirninfarkte treten im Gegensatz zu Hirninfarkten anderer Genese insbesondere bei jungen Erwachsenen in der vierten Lebensdekade auf. Es werden sowohl ischämische als auch hämorrhagische Infarkte beschrieben [Karch 2008]. Ischämische Hirninfarkte können in jeder Hirnregion auftreten [Fessler et al. 1997, Levine et al. 1991]. Als zugrunde liegende Ursachen werden ein zerebraler Vasospasmus, kokain-induzierte kardiale Arrhythmien mit sekundärer zerebraler Ischämie sowie eine gestörte Hämostase mit gesteigerter Thrombozytenaggregation diskutiert [Brust 1993, Konzen et al. 1995, Kugelmass et al. 1993, Levine et al. 1991]. Bei den kokain-induzierten hämorrhagischen Infarkten werden sowohl intrazerebrale als auch subarachnoidale Blutungen beschrieben, häufig im Zusammenhang mit Rupturen vorbestehender Aneurysmen oder arteriovenöser Malformationen [Fessler et al. 1997, Kaku und Lowenstein 1990, Kokkinos und Levine 1993, Levine et al. 1991]. Als Ursache gilt ein plötzlicher Anstieg des arteriellen Blutdrucks aufgrund der sympathomimetischen Effekte des Kokains [Cregler und Mark 1986, Fessler et al. 1997, Levine et al. 1991].

1.4.3. Todesfälle

Das Mortalitätsrisiko von Kokainkonsumenten ist vier- bis achtmal höher als das ihrer Alters- und Geschlechtsgenossen in der Allgemeinbevölkerung [Degenhardt et al. 2011]. Tödliche Myokardinfarkte bei Kokainkonsum werden auf die Induktion koronarer Vasospasmen durch die generalisierte Sympathikusaktivierung zurückgeführt [Rogers et al. 1986, Tardiff et al. 1989]. Unter chronischem Kokainabusus können sich strukturelle Herzveränderungen entwickeln, die das Auftreten tödlicher Arrhythmien begünstigen [Karch und Stephens 1991, Karch 2008, Lucena et al. 2010]. Darüber hinaus können Kokain-bedingte Todesfälle als Folge der o.g. zerebrovaskulären Komplikationen (s. 1.4.2) auftreten [Lundberg et al. 1977, Mittleman und Wetli 1987].

1.5 Cannabis

Die Hanfpflanze (*Cannabis sativa*) enthält etwa 60 verschiedene Inhaltsstoffe, die als Cannabinoide bezeichnet werden. Die psychotrope Wirkung von Cannabis beruht vor allem auf Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) [Forth 2001]. Die Konzentration an THC variiert in Abhängigkeit von der Herkunft der Pflanze und den verwendeten Pflanzenteilen. In getrockneten Blatt- und Blütenständen (Marihuana) liegt der THC-Gehalt bei etwa 1–7 %, im getrockneten Harz (Haschisch) bei 2–10 % und im Haschischöl bei 10–60 % [Ashton 2001]. Cannabis ist nach wie vor die weltweit am häufigsten angebaute und konsumierte illegale Substanz [UNODC, World Drug Report 2013].

1.5.1. Pharmakologie und Pharmakokinetik

Die Aufnahme von Cannabis erfolgt meist als Haschischzigarette („Joint“) oder als Beimischung zu Keksen oder Tee. Beim Rauchen setzt die psychotrope Wirkung innerhalb weniger Minuten ein, erreicht ihr Maximum nach 20–30 Minuten und dauert etwa 2–4 Stunden an. Bei der oralen Aufnahme beginnt die Wirkung nach etwa 30 Minuten und erreicht nach 2–3 Stunden ein Maximum. THC reichert sich aufgrund seiner stark lipophilen Eigenschaften im Fettgewebe an und unterliegt einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf. In der Leber wird THC zum pharmakologisch wirksamen Hauptmetaboliten 11-Hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und zu weiteren inaktiven Abbauprodukten metabolisiert, die über den Darm und die Niere eliminiert werden [Ashton 2001, Forth 2001]. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. sieben Tage [Ashton 2001].

Cannabinoide wirken zentral psychotrop, je nach Dosierung sedativ oder erregend, anxiolytisch, analgetisch, antikonvulsiv und antiemetisch [Ashton 2001]. Die psychotropen Effekte äußern sich in einer als angenehm empfundenen Apathie gegenüber Alltagsproblemen und einer milden Euphorie. Akustische und optische Sinneswahrnehmungen werden intensiver wahrgenommen. Als vegetative Symptome werden eine verstärkte konjunktivale Durchblutung, eine leichte Tachykardie, Hunger und Mundtrockenheit berichtet. Bei höheren Dosen kann eine orthostatische Dysregulation auftreten [Forth 2001]. Cannabis besitzt ein Abhängigkeitspotential [Itten 1994] und es kann zu einer Toleranzentwicklung kommen [Ameri 1999]. Langzeitmissbrauch kann zu einer Persönlichkeitsveränderung mit amotivationalem Syndrom, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Apathie und Desorganisiertheit führen [Forth 2001]. Die akut toxische Wirkung von Cannabis ist jedoch sehr gering und Berichte über Cannabis-assoziierte Todesfälle sind nicht bekannt [Ashton 2001].

1.5.2 Cannabis und ZNS

Innerhalb des Gehirns finden sich die höchsten THC-Konzentrationen in neokortikalen, limbischen und sensomotorischen Arealen [Ashton 2001, Iversen 2003]. Die Wirkung von THC und anderen Cannabinoiden beruht auf der Interaktion mit spezifischen G-Protein-gekoppelten Cannabinoidrezeptoren [Ameri 1999, Ashton 2001]. Bisher sind zwei unterschiedliche Cannabinoid (CB)-Rezeptoren (CB-1 und CB-2) bekannt [Breivogel und Childers 1998, Pertwee 1997]. CB1-Rezeptoren werden vor allem im zentralen und peripheren Nervensystem exprimiert, CB2-Rezeptoren hingegen im Immunsystem [Ameri 1999, Pertwee 1997]. Die höchste Dichte an CB1-Rezeptoren findet sich in der Substantia nigra, den Basalganglien, dem Hippokampus und dem Cerebellum. Dieses spezifische Verteilungsmuster korreliert mit den unter Cannabis-konsum zu beobachtenden Auswirkungen auf das Gedächtnis, die Wahrnehmung und die motorische Kontrolle [Ameri 1999, Breivogel und Childers 1998, Herkenham 1992]. Die geringe akute Toxizität sowie die fehlende Letalität von Cannabis werden auf die niedrige Rezeptordichte im Hirnstamm und der Medulla oblongata zurückgeführt [Ameri 1999, Iversen 2003].

Neuroradiologische Befunde

Bei MRT-Untersuchungen chronischer Cannabiskonsumenten wurden verringerte Volumina der grauen und weißen Substanz in bestimmten Hirnregionen nachgewiesen [Matochik et al. 2005, Yücel et al. 2008]. Andere Studien ergaben jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Cannabiskonsumenten und den Kontrollen [Block et al. 2000a, Tzilos et al. 2005]. PET- und SPECT-Studien fanden bei akutem Cannabiskonsum eine transiente Vasodilatation mit gesteigerter zerebraler Durchblutung und Glukosemetabolismus [Mathew et al. 1997, Volkow et al. 1996] während bei chronischem Cannabiskonsum eine verringerte Hirndurchblutung sowie ein verminderter Glukosemetabolismus vor allem im frontalen Cortex und Cerebellum beschrieben wurden [Block et al. 2000b, Lundquist et al. 2001, O'Leary et al. 2002, Sevy et al. 2008, Wilson et al. 2000]. Mittels Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) wurden bei Cannabiskonsumenten strukturelle Auffälligkeiten in der weißen Substanz und im Corpus callosum aufgezeigt [Arnone et al. 2008, Gruber et al. 2011]. Auch hier gibt es allerdings Studien, die keine signifikanten Unterschiede zwischen Cannabiskonsumenten und Kontrollen fanden [Gruber & Yurgelun-Todd 2005, DeLisi et al. 2006].

Zerebrovaskuläre Komplikationen

Transitorisch ischämische Attacken [Mouzak et al. 2000] oder Hirninfarkte [Barnes et al. 1992, Mateo et al. 2005, Singh et al. 2012, Zachariah 1991] nach Cannabiskonsum wurden nur selten berichtet. Als Ursachen werden ein Cannabis-induzierter Bluthochdruck bzw. ein Cannabis-induzierter Vasospasmus diskutiert [Thanvi und Treadwell 2009].

1.6 Amphetamine

Als Amphetamine werden zahlreiche Substanzen bezeichnet, die Abkömmlinge des Phenylethylamins sind und zu den Psychostimulanzien zählen [Felgenhauer und Zilker 1999, Quinn et al. 1997]. Wichtigste Vertreter sind Amphetamin und Methamphetamin. Deren Methylenedioxy-Derivate stellen die Hauptgruppe der sogenannten Designerdrogen. Darunter versteht man synthetisch hergestellte psychoaktive Substanzen, die durch eine leichte Abwandlung der Molekülstruktur bekannter illegaler Substanzen das Betäubungsmittelgesetz unterlaufen [Christophersen 2000]. Der Straßename „Ecstasy“ ist ein Sammelbegriff für verschiedene Amphetaminderivate mit halluzinogener Wirkung. Hauptbestandteile von „Ecstasy“ sind MDMA (3,4-Methylenedioxyamphetamin) und MDE (3,4-Methylenedioxyethylamphetamin) [Morefield et al. 2011, Parrott 2004].

1.6.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Amphetamine und Methamphetamin gibt es als Pulver, Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten. Sie können geschluckt oder geraucht, geschnupft oder intravenös verabreicht werden [Quinn et al. 1997]. Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften überwinden sie schnell die Blut-Hirn-Schranke [Forth 2001, Karch 2008]. Der Wirkungseintritt ist abhängig von der Konsumform und beginnt bei oraler Aufnahme nach etwa 30 Minuten, bei intravenöser oder inhalativer Aufnahme schneller [Quinn et al. 1997]. Die Plasmahalbwertszeiten variieren in Abhängigkeit vom pH-Wert des Urins und liegen zwischen 12–36 Stunden für Amphetamin und zwischen 8–17 Stunden für Methamphetamin [Quinn et al. 1997]. In der Leber werden Amphetamin und Methamphetamin zu sowohl pharmakologisch aktiven als auch inaktiven Metaboliten abgebaut. Die Ausscheidung erfolgt teils unverändert teils in Form der Metaboliten hauptsächlich über die Nieren [Haen und Wodarz 1999, Iten 1994]. Amphetamine und Methamphetamin gehören zur Gruppe der Sympathomimetika [Forth 2001]. Über die vermehrte Freisetzung und Reuptake-Hemmung vor allem der Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin an den präsynaptischen Nervenendigungen haben sie eine indirekt dopaminerge und noradrenerge Wirkung mit in erster Linie stimulierenden Effekten auf das ZNS und das Herz-Kreislaufsystem [Karch 2008]. Es resultiert eine vorübergehende Leistungssteigerung, eine Unterdrückung des Hungergefühls und eine Zunahme des Wachzustandes durch Unterdrückung von Schlaf und Müdigkeit [Forth 2001, Haen und Wodarz 1999]. Die allgemeine sympathomimetische Aktivierung des Kreislaufsystems führt zur Blutdrucksteigerung und zu Tachyarrhythmien [Felgenhauer und Zilker 1999, Forth 2001]. Amphetamin und Methamphetamin können zur Entwicklung von Toleranz mit exzessiver Dosissteigerung und schwerer psychischer Abhängigkeit führen [Forth 2001].

Die als „Ecstasy“ bezeichneten Substanzen werden meist in Tablettenform, häufig mit eingepprägtem Logo angeboten und oral konsumiert [Karch 2008]. Nach Tabletteneinnahme setzt die psychoaktive Wirkung von MDMA nach 30–60 Minuten ein und hält für 3–5 Stunden an [Liechti et al. 2003]. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach zwei bis vier Stunden erreicht und die Eliminations-Halbwertszeit wird mit 8–9 Stunden angegeben [De la Torre et al. 2000, Kalant 2001]. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber [Kalant 2001]. Ca. 50–70 % der MDMA Dosis wird unverändert, der Rest in metabolisierter Form mit dem Urin ausgeschieden [de la Torre et al. 2000]. MDMA entfaltet seine Wirkung über eine verstärkte Ausschüttung und Wiederaufnahmehemmung der endogenen Neurotransmitter Serotonin (5-HT) und, in weit geringerem Maße, Dopamin (DA) und Noradrenalin (NA) [De la Torre et al. 2000, Kalant 2001, Green et al. 2003].

Als subjektive MDMA-Effekte werden Entspannung, Euphorie, innere Zufriedenheit, ein Gefühl der Nähe zu anderen Menschen, Angstfreiheit im sozialen Kontakt, erhöhte Kommunikationsbereitschaft und gesteigertes Selbstbewusstsein berichtet [Felgenhauer und Zilker 1999]. Wegen der gefühlsbetonten Wirkungskomponente werden diese Substanzen auch als Entaktogene bezeichnet [Karch 2008]. Sie haben jedoch auch stimulierende und halluzinogene Effekte wie erhöhte Vigilanz, gesteigerter Antrieb, Intensivierung akustischer und optischer Wahrnehmung [Felgenhauer und Zilker 1999]. Unerwünschte Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Zähneknirschen (Bruxismus), Tachykardie und ein Anstieg der Körpertemperatur. Darüber hinaus können Hyperaktivität, Ideenflucht, Depersonalisation, Panikattacken, Angst, Depression, Agitation, Delirium und Schlaflosigkeit auftreten [Kalant 2001]. Das Abhängigkeitspotenzial von „Ecstasy“ wird kontrovers diskutiert. Während kein deutliches physisches Abhängigkeitspotenzial besteht, kann sich zumindest bei einer Untergruppe von Konsumenten eine psychische Abhängigkeit entwickeln [Thomasius et al. 2004].

1.6.2 Amphetamine, Methamphetamine und ZNS

Unter Amphetamin- und Methamphetamin-Abusus werden zerebrale Krampfanfälle, Insomnien, Erregungszustände, Panikattacken, Psychosen und aggressives Verhalten beobachtet [Darke et al. 2008, Hall und Hando 1994, Hart und Wallace 1975, Karch 2008].

Zerebrale Krampfanfälle nach „Ecstasy“-Konsum gehören zu den häufigsten klinischen Komplikationen [Giorgi et al. 2006, Henry et al. 1992, Theune et al. 1999, Thomasius et al. 1997] wohingegen ischämische Hirninfarkte sowie intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen nur vereinzelt dokumentiert sind [Auer et al. 2002, Gledhill et al. 1993, Hanyu et al. 1995, Kahn et al. 2012, Lee et al. 2003].

Hinweise auf neurotoxische Effekte im Zusammenhang mit Amphetamin-/Methamphetaminmissbrauch fanden sich in verschiedenen Studien [Davidson et al. 2001, Frost und Cadet 2000, Cadet et al. 2003]. In Tierversuchen haben sich Amphetamin-/Methamphetamin als eindeutig neurotoxisch erwiesen. Dies gilt wahrscheinlich auch für den Menschen, ist aber noch nicht zweifelsfrei bewiesen [Gouzoulis-Mayfrank und Daumann 2009].

Zahlreiche Untersuchungen zur Neurotoxizität von MDMA ergaben in Tierversuchen einen Zusammenhang zwischen MDMA-Exposition und der Schädigung dopaminerger und insbesondere serotonerger Neurone [Curran 2000, Frost und Cadet 2000, Kalant 2001, Lyles und Cadet 2003, Ricaurte et al. 2000]. Inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind wird kontrovers diskutiert [Chang et al. 2000, Gouzoulis-Mayfrank und Daumann 2006, Parrot 2006, Reneman et al. 2001].

Neuroradiologische Befunde

Neuroradiologische Untersuchungen zeigten, dass chronischer Amphetaminabusus mit strukturellen Auffälligkeiten des Gehirns einhergeht. Neben verringerten Volumina der grauen Substanz [Bartzokis et al. 2000, Nakama et al. 2011, Thompson et al. 2004] fanden sich signifikant erhöhte striatale Volumina [Chang et al. 2005, Chang et al. 2007, Jernigan et al. 2005]. Es wurden Veränderungen des regionalen und globalen zerebralen Glukosemetabolismus [London et al. 2004, Volkow et al. 2001, Wang et al. 2004] sowie eine Reduktion des zerebralen Blutflusses nachgewiesen [Chang et al. 2002, Hwang et al. 2006, Iyo et al. 1997].

Neuroradiologische Untersuchungen von „Ecstasy“-Konsumenten mittels MRT, SPECT und PET ergaben im Allgemeinen normale Befunde [Gouzoulis-Mayfrank und Daumann 2009]. Allerdings fanden sich bei MRT-Untersuchungen auch bilaterale hyperintense Läsionen im Globus pallidus, die neuropathologisch als Nekrosen imponierten [Spatt et al. 1997, Squier et al. 1995]. Eine Voxel-basierte Studie berichtet über eine reduzierte Dichte der grauen Substanz in verschiedenen kortikalen Regionen [Cowan et al. 2003]. Mittels PET wurden Veränderungen im globalen Glukosemetabolismus aufgezeigt [Obrocki et al. 1999]. Bei SPECT-Untersuchungen zeigte sich

eine Beeinflussung des regionalen zerebralen Blutflusses [Chang et al. 2000] bzw. nach vorheriger Einnahme von MDMA eine cerebrale Vasokonstriktion [Reneman et al. 2000]. Eine Übersichtsarbeit kommt zu dem Schluss, dass die gegenwärtig vorliegenden neuroradiologischen Untersuchungen keine Schlüsse auf die Langzeiteffekte von MDMA erlauben, da bisher offensichtlich nur wenige Befunde repliziert werden konnten [Cowan 2007].

Zerebrovaskuläre Komplikationen

Nach Kokain stellen Amphetamine und Methamphetamin die zweithäufigste Ursache für Schlaganfälle bei Personen unter fünfundvierzig Jahren dar [Kaku und Lowenstein 1990]. Es wurden mehrfach subarachnoidale und intracerebrale Blutungen sowie ischämische Hirninfarkte berichtet [Buxton und McConachie 2000, Heye und Hankey 1996, Ho et al. 2009, Karch 2008, Selmi et al. 1995, Yen et al. 1994, Zhu et al. 2000]. Als Ursache wird ein plötzlicher drogeninduzierter Hypertonus diskutiert [Heye und Hankey 1996, Logan et al. 1998, Yen et al. 1994]. Die vasokonstriktorischen Effekte der Substanzen begünstigen darüber hinaus die Entwicklung ischämischer Hirninfarkte [Heye und Hankey 1996, Yen et al. 1994].

1.6.3 Todesfälle

Letale Zwischenfälle nach Amphetamin-/Methamphetaminkonsum werden als Folge der bereits erwähnten zerebrovaskulären Ereignisse (s.1.6.2) beobachtet. Eine weitere Ursache für Todesfälle stellen kardiale Komplikationen dar [Karch et al. 1999, Kaye et al. 2008, Logan et al. 1998, Zhu et al. 2000].

Todesfälle nach „Ecstasy“-Konsum stehen häufig im Zusammenhang mit einer durch MDMA ausgelösten Hyperthermie [Gowing et al. 2002, Kalant 2001]. Die Beeinträchtigung der zentralen Thermoregulation in Kombination mit ungünstigen Faktoren, wie Aufenthalt in überhitzten Räumen, körperliche Anstrengung, Dehydrierung und Elektrolytverlust kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie disseminierter intravasaler Koagulation, Rhabdomyolyse und Nierenversagen führen [Gowing et al. 2002, Henry et al. 1992, Kalant 2001, Kaye et al. 2009, Milroy et al. 1996]. Neuropathologisch wurden hierbei Ödeme, fokale Blutungen sowie Nervenzelldegenerationen beschrieben [Milroy et al. 1996]. Darüber hinaus werden Todesfälle aufgrund von kardiovaskulären Zwischenfällen, Hirnblutungen, Hyponatriämie und Leberversagen berichtet [Dowling et al. 1987, Henry et al. 1992, Kalant 2001, Kalantar et al. 2006, Kaye et al. 2009, Milroy et al. 1996].

1.7 Corpora mamillaria

1.7.1 Anatomie

Die Corpora mamillaria liegen am posterioren Rand des Hypothalamus an der Gehirnbasis [Vann und Aggleton 2004]. Jeder Mamillarkörper enthält zwei Hauptkerne, den Nc. mamillaris lateralis und den größeren Nc. mamillaris medialis. Im Bereich des medialen Kerns werden (je nach untersuchter Spezies und beschreibendem Anatom) ein bis fünf Unterkerne beschrieben [Rose 1939, Vann und Aggleton 2004]. Am häufigsten findet man die Unterscheidung in eine Pars lateralis, Pars medialis und Pars basalis [Vann 2010]. Die Corpora mamillaria haben Hauptverbindungen mit einer begrenzten Anzahl an Strukturen. Die lateralen und medialen Kerne stehen mit den gleichen Gesamtstrukturen in Verbindung, jedoch mit unterschiedlichen Subregionen innerhalb dieser Strukturen und bilden somit zwei parallele Systeme [Vann und Aggleton 2004]. Es lassen sich drei Arten von Verbindungen unterscheiden: Afferenzen, Efferenzen und reziproke Verbindungen. Aus der Hippokampus-Formation entspringen afferente Impulse, die zum einen aus dem Subiculum und dem medialen entorhinalen Cortex zum medialen Kern und zum anderen aus dem Prä-, Post- und Parasubiculum zum lateralen Kern ziehen. Darüber hinaus erhalten beide Kerngebiete Innervationen vom Nc. supramamillaris, Nc. tuberomamillaris sowie aus der septalen Region. Die efferenten Projektionen der Corpora mamillaria verlaufen im Tractus mamillothalamicus zu den vorderen Thalamuskernen, wobei der mediale Mamillarkern die Nuclei anterior ventralis und medialis thalami und der laterale Mamillarkern den Nc. anterior dorsalis thalami beeinflusst. Reziproke Verbindungen finden sich vom medialen Mamillarkern zum ventralen tegmentalen GUDDEN-Kern und vom lateralen Mamillarkern zum dorsalen tegmentalen GUDDEN-Kern [Sziklas und Petrides 1998, Vann und Aggleton 2004, Vann 2010].

Die Corpora mamillaria sind Bestandteil des von Papez postulierten Neuronenkreises (Papez-Kreis), in dem die Efferenzen aus dem Hippokampus über Fornix, Corpus mamillare, den Fasciculus mamillothalamicus, Thalamus und Gyrus cinguli zurück zum Hippokampus gelangen [Steinbrück 2008]. Dieser wurde als neuronale Grundlage von Emotionen angesehen [Vann 2010], während man heute davon ausgeht, dass er an Gedächtnisprozessen beteiligt ist [Steinbrück 2008].

Obwohl sie bereits seit langer Zeit mit Amnesien in Verbindung gebracht werden, ist die Funktion der Corpora mamillaria nicht eindeutig geklärt [Vann und Aggleton 2004]. Die beim Wernicke-Korsakoff-Syndrom beobachteten Atrophien der Corpora mamillaria führten zu der Hypothese, dass diese Schädigungen ursächlich für den mit dem Krankheitsbild verbundenen Verlust des rezenten Gedächtnisses sind [Sullivan et al. 1999]. Allerdings konnten neuropathologische Studien nicht klären, in welchem Ausmaß die Atrophie der Corpora mamillaria zum beobachteten Gedächtnisverlust beitragen [Kopelman 1995, Vann & Aggleton 2004, Victor 1987]. Neuere Patientenstudien

unterstreichen die entscheidende Rolle der Corpora mamillaria und ihrer Projektionen zum anterioren Thalamus für das Gedächtnis [Tsivilis et al. 2008, Vann et al. 2009]. Bei Ratten führen Läsionen der Corpora mamillaria und des mamillothalamischen Traktes zu Beeinträchtigungen bei Aufgaben zum räumlichen Gedächtnis [Sziklas und Petrides 1998]. Traditionell wurden die Corpora mamillaria als hippocampales Relais angesehen [Vann 2010]. Heutige Ansätze betonen die Bedeutung der hippocampalen Eingänge, und die Corpora mamillaria werden als Teil eines „erweiterten hippocampalen Systems“ bestehend aus Hippokampus, Fornix, Corpora mamillaria und den anterioren thalamischen Nuclei angesehen [Aggleton und Brown 1999]. Es gibt jedoch Befunde, die dafür sprechen, dass die Rolle der Corpora mamillaria für das Gedächtnis unabhängig von den Afferenzen aus der hippocampalen Formation ist und stattdessen Eingänge aus dem ventralen tegmental GUDDEN-Kern die Gedächtnisprozesse unterstützen [Vann 2010]. Aufgrund der topographisch unterschiedlichen anatomischen Verbindungen der lateralen und medialen Corpora mamillaria wurde vorgeschlagen, dass die beiden Nuclei zwei parallelen Systemen angehören und jedes System entweder separat oder synergistisch zu verschiedenen Prozessen beiträgt. Demnach sind die lateralen Nuclei Bestandteile eines „Kopf-Ausrichtungs-Systems“ und tragen zum räumlichen Gedächtnis bei während die medialen Nuclei den hippocampalen Theta-Rhythmus auf andere limbische Strukturen übertragen. Die medialen Nuclei und ihre Projektionen zum anterioren Thalamus sollen für das räumliche Gedächtnis und die normale hippocampale, retrospleniale und präfrontale Funktion notwendig sein [Vann und Aggleton 2004, Vann 2010].

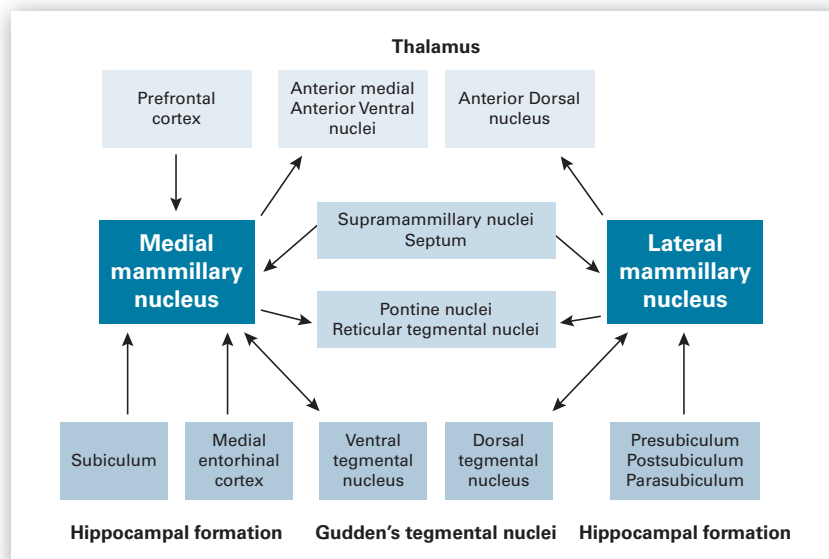


Abbildung 2: Hauptverbindungen des medialen und lateralen Nc. Mamillaris [in Anlehnung an Vann 2010]

1.7.2 Veränderungen bei ausgesuchten Krankheitsbildern

Volumenveränderungen der Corpora mamillaria werden unter anderem beim Wernicke-Korsakoff-Syndrom, Morbus Alzheimer und bei Schizophrenie beschrieben [Vann 2010].

Wernicke-Korsakoff-Syndrom (WKS)

Einer Korsakoff-Psychose liegt zumeist ein mehrmonatiger Vitamin-B1-Mangel zu Grunde, meist bedingt durch eine chronische Alkoholkrankheit (multifaktoriell durch hepatische Malabsorption, Malnutrition, genetische Prädisposition sowie zerebrale Vorschädigung). Sie ist durch eine retrograde und ausgeprägte anterograde Amnesie für episodische Gedächtnisinhalte gekennzeichnet. Implizites und semantisches Gedächtnis bleiben in der Regel erhalten. In frühen Phasen fallen Konfabulationen zum Füllen der Erinnerungslücken auf. Die sogenannte Wernicke-Enzephalopathie, ein hochakutes neurologisches Krankheitsbild, kann akuten Verläufen einer Korsakoff-Psychose vorausgehen. Sie äußert sich u. a. in Form von Ataxie, Ophthalmoplegie, Nystagmus sowie Bewusstseinstrübung [Thomas et al. 2010].

Bei der Autopsie von chronischen WKS-Patienten findet sich makroskopisch eine Schrumpfung sowie braune Verfärbung der Corpora mamillaria [Olds et al. 2014, Torvik 1985, 1987]. Histopathologisch wurden Neuronenverluste, Gliose, neuronale Degeneration sowie vaskuläre Veränderungen berichtet [Liss 1958, Olds et al. 2014]. Andere Autoren fanden zwar eine Verringerung der Neuronenzahl, konnten jedoch weder Nekrosen noch vaskuläre Veränderungen oder Hämorrhagien bestätigen. Biochemisch wurde eine signifikante Konzentrationsminderung an Zerebrosiden, Phospholipiden sowie Cholesterol nachgewiesen, was auf eine Demyelinisierung hinweist [Alling et Boström 1980]. Bei postmortem Untersuchungen der Volumina der Corpora mamillaria konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit chronischer Wernicke-Enzephalopathie zu einer erheblichen Volumenreduktion kommt, die jedoch im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht mit dem Alter der Patienten korreliert [Sheedy et al. 1999]. Während mehrere Studien Schädigungen der Corpora mamillaria bei Alkoholikern mit amnestischen Syndrom bestätigen [Charness et al. 1987, Squire et al. 1990], wurden auch Schädigungen bei Alkoholabhängigen ohne amnestisches Syndrom gefunden [Davila et al. 1994, Shear 1996, Sullivan 1999]. Darüber hinaus gibt es auch Berichte über das Fehlen jeglicher sichtbarer Schädigungen der Corpora mamillaria bei Alkoholikern mit amnestischem Syndrom. Die gefundenen morphologischen Veränderungen der Corpora mamillaria können zwar postmortem Indikatoren eines möglichen Korsakoff-Syndroms sein, da sie jedoch auch bei der Patientengruppe ohne Amnesie auftreten, kann diese Diagnose nicht zuverlässig gestellt werden, wenn es keine Anzeichen einer Amnesie zu Lebzeiten gegeben hat [Shear 1996].

Morbus Alzheimer

Beim Morbus Alzheimer handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt. Kennzeichnend ist eine zunehmende Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit besonders im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses. Es kommt zu einer Abnahme der täglichen Aktivitäten, Verhaltensauffälligkeiten sowie neuropsychologischen Symptomen [Brunnhuber et al. 2005]. Bei der verhaltens-neurologischen Untersuchung findet sich die typische Trias von Neugeächtnisstörung, visuell-räumlichen Defiziten und Benennstörung [Bartels und Wallesch 2007]. Im Gehirn der Betroffenen kommt es zur Entwicklung von extrazellulären Plaques, die aus Beta-Amyloid-(A β -)Peptiden bestehen, sowie zu intrazellulären Ablagerungen von Neurofibrillen, in Form sogenannter „Tangles“. Die abnormen Proteinablagerungen führen zur Degeneration von Nervenzellen, insbesondere im Hippocampus, im Temporallappen und im basalen Vorderhirn [Brunnhuber et al. 2005].

Durch verschiedene Studien konnte belegt werden, dass es im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung zu einer signifikanten Atrophie der Corpora mamillaria kommt [Callen et al. 2001, Copenhaver et al. 2006]. Allerdings stellen andere Studien die Eignung der Corpora mamillaria zur Diagnose eines M. Alzheimer in Frage. Immunhistochemisch wurde gezeigt, dass es bei M. Alzheimer sowie bei regelhafter Alterung des Gehirnes zu Amyloid β -Protein Ablagerungen in den Cortices und in subkortikalen Gehirnregionen kommt. Die Anreicherung im Putamen und den Corpora mamillaria ist gleich stark, jedoch geringer als im Cortex. Aufgrund der im Vergleich zum Cortex sehr viel geringeren Anzahl an senilen Plaques in den subkortikalen Regionen können Putamen und Corpora mamillaria deshalb nicht zur Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung herangezogen werden [Nakabayashi et al. 1998].

In einer in vivo MRT-Studie an gesunden Freiwilligen und neurologischen Patienten (mit unauffälligem MRT-Befund) im Altersspektrum zwischen 18 und 78 Jahren fand sich eine signifikante altersassoziierte Schrumpfung der Corpora mamillaria in beiden Gruppen. Diese Veränderung konnte bei anderen Vergleichsstrukturen (Tectum) nicht nachgewiesen werden. Die Autoren geben an, dass die Corpora mamillaria mit dem Alter pro Dekade um 6,5 % schrumpfen [Raz et al. 1992]. Der Alterungsprozess gilt als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz-Erkrankung. Vor diesem Hintergrund bleibt die Frage offen, ob die genannten Befunde mit dem normalen Altern des Gehirns erklärt werden können oder ob sie alters-assozierte kognitive Veränderungen vorhersagen.

Schizophrenie

Kennzeichen der Schizophrenie sind Halluzinationen, Wahn, affektive Störungen und kognitive Defizite. Im Vergleich zu anderen kognitiven Funktionen ist insbesondere das deklarative Gedächtnis für Fakten und autobiographische Ereignisse gestört [Heckers 2002].

Die Corpora mamillaria gelten aufgrund ihrer Verbindung von temporo-limbischen mit cortico-thalamischen Hirnstrukturen als Anwarterstrukturen für morphologische Veränderungen bei Schizophrenie. Allerdings gibt es kaum Studien zur Morphologie der Corpora mamillaria bei diesem Krankheitsbild [Bernstein et al. 2007] und die Befunde sind inkonsistent. Verschiedene Studien berichten über vergrößerte Volumina der Corpora mamillaria [Briess et al. 1998, Goldstein et al. 2007, Tognin et al. 2012]. Jedoch weist die Studie von Briess eine gewisse Unausgewogenheit hinsichtlich der Versuchsgruppengliederung auf. Darüber hinaus waren die Stichproben klein. In einer MRT-Studie von Cirillo et al. (2000) zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Volumina der Corpora mamillaria zwischen Schizophrenen und der Kontrollgruppe [Cirillo et al. 2000]. Ebenso fanden Bernstein et al. (2007) in ihrer postmortem Untersuchung keine signifikanten Volumenunterschiede. Sie berichten jedoch über eine signifikante Reduktion der Neuronen sowie der daraus resultierenden neuronalen Dichte. Die Anzahl der Parvalbumin-immunreaktiven Projektionsneurone war bei der Gruppe der Schizophrenen um mehr als 50 % reduziert. Die Autoren sehen dies als Bestätigung der wichtigen Rolle der Corpora mamillaria in der Pathomorphologie der Schizophrenie an [Bernstein et al. 2007]. Es bleibt allerdings offen, ob die Zellverluste als Ursache oder Konsequenz der limbischen Neuropathologie zu werten sind.

1.8 Fragestellung

Angesichts der in der Literatur berichteten klinischen und neuroradiologisch nachweisbaren Veränderungen des ZNS bei Drogenmissbrauch stellt sich die Frage, ob es hierbei auch zu einer morphologisch nachweisbaren Schädigung der Corpora mamillaria kommt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll dieser Fragestellung nachgegangen werden. Hierzu wurde an einer Gruppe von Drogentoten, einer Kontrollgruppe sowie an einer Gruppe von Alkoholtoten die Astrozytendichte in den Corpora mamillaria bestimmt und verglichen. Die Einbeziehung der Gruppe von Alkoholtoten soll den Vergleich zu einer Erkrankung, bei der es bekanntermaßen zu einer Schädigung der Corpora mamillaria kommt, ermöglichen. Aus exploratorischen Gründen wurden darüber hinaus eine Gruppe HIV-1 Erkrankter sowie eine Gruppe an Schizophrenie erkrankter Personen untersucht. An allen Gruppen erfolgte die immunhistochemische Untersuchung mittels eines Antikörpers gegen GFAP (glial fibrillary acidic protein) und die Auswertung auf lichtmikroskopischer Ebene.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsmaterial

Es wurden die Gehirne von insgesamt 17 Drogentodesfällen aus den Instituten für Rechtsmedizin der Universität München und Rostock untersucht. Als Auswahlkriterien dienten die postmortale Liegezeit, die nach Möglichkeit unter 24 Stunden liegen sollte, sowie das Ergebnis eines Drogenschnelltestes. In allen Fällen erfolgte eine chemisch-toxikologische Zusatzuntersuchung und bei den Fällen aus München ein HIV-Schnelltest. Soweit erhältlich bzw. vorhanden, wurden die Ermittlungsunterlagen der Polizei und Staatsanwaltschaft mit hinzugezogen.

Als Kontrollgruppe fungierten insgesamt 23 Corpora mamillaria Verstorbener ohne jeglichen Hinweis auf Drogen-, Alkohol oder Medikamentenmissbrauch sowie ohne vorbestehende Erkrankungen des ZNS. Zusätzlich wurden 43 Alkoholtodesfälle, 6 HIV-1-infizierte verstorbene Personen sowie 5 Verstorbene, die an einer Schizophrenie litten, in die Untersuchungen mit einbezogen. Die Corpora mamillaria dieser Fälle wurden nach Fixation in 4%igem gepufferten Formalin untersucht.



Abbildung 3: Corpora mamillaria (Makropräparat)

2.2 Neurohistopathologische Untersuchungen

An 5 µm dicken, paraffineingebetteten Schnittpräparaten der Corpora mamillaria erfolgte eine Hämatoxylin-Eosin (HE) Standardfärbung (s. Abbildung 4), eine Berliner-Blau-Reaktion zum Nachweis von Eisen sowie eine immunhistochemische Behandlung mit einem Antikörper gegen GFAP (glial fibrillary acidic protein, „Saures Gliafaserprotein“, s. Abbildung 5). Zunächst erfolgte eine systematische mikroskopische Durchmusterung der Präparate durch Herrn Prof. Dr. Andreas Büttner, Institut für Rechtsmedizin Rostock (früher München).

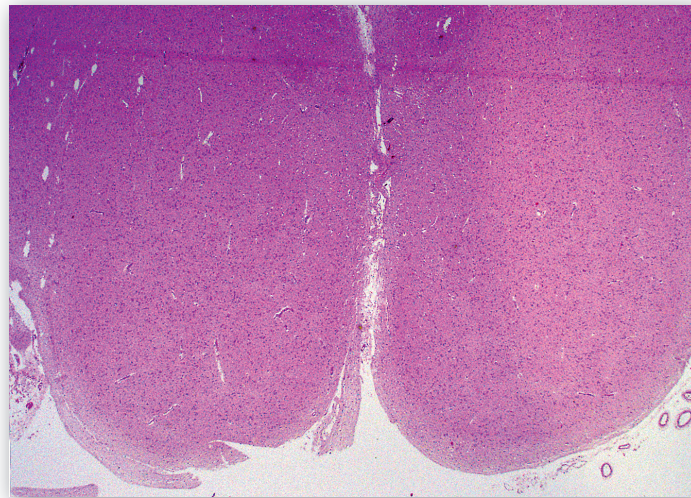


Abbildung 4: Corpora mamillaria (HE Färbung, Originalvergrößerung 20-fach)



Abbildung 5: Corpora mamillaria (Anti-GFAP Färbung, Originalvergrößerung 20-fach)

2.3 Immunhistochemische Untersuchungen

Die Immunhistochemie nutzt die Spezifität von Antikörpern, um die Verteilung bestimmter Antigene am histologischen Schnitt sichtbar zu machen. Durch farbgebende Enzymmarker wird die stattfindende Antigen-Antikörper-Reaktion sichtbar gemacht. Hierbei handelt es sich um eine etablierte Methode, welche eine sichere Identifizierung der zu untersuchenden Zellen erlaubt und am vorliegenden Material anwendbar ist.

Die Behandlung der Schnittpräparate der Corpora mamillaria erfolgte nach einer modifizierten Avidin-Biotin-Complex (ABC)-Methode [Boenisch 2003, Hsu et al. 1982], einem indirekten immunhistochemischen Nachweisverfahren, welches aus folgenden Grundschritten besteht:

- Spezifisch gegen das zu untersuchende Antigen gerichteter primärer Antikörper
- Biotin-konjugierter Sekundärantikörper, dieser bindet an den Primärantikörper
- Peroxidase-konjugierter Streptavidin-Komplex, der wiederum an das Biotin des Sekundärantikörpers bindet und gleichzeitig die Farbreaktion vermittelt

Um die optimale Antikörperkonzentration zu ermitteln, erfolgte vorab die Erstellung einer Verdünnungsreihe. Zur Überprüfung der Spezifität der Immunreaktivität wurde während jeder Färbung eine Negativ- und Positivkontrolle mit durchgeführt. Durch Diaminobenzidin (DAB)-Chromogen konnte die Antigen-Antikörper-Bindung als braunes Präzipitat sichtbar gemacht werden [Boenisch 2003].

Als Primärantikörper wurde zur Untersuchung der Astrozyten in den Corpora mamillaria ein Antikörper gegen GFAP (Glial fibrillary acidic protein, „Saures Gliafaserprotein“) benutzt. Bei GFAP oder auch „Saures Gliafaserprotein“ handelt es sich um ein Intermediärfilamentprotein, welches als Marker mit der höchsten Spezifität für Zellen astrozytärer Abstammung fungiert [Rutka 1997]. Im Rahmen einer reaktiven Astroglieose kommt es zu Proliferation und Hypertrophie der Zellkörper und Fortsätze sowie einer Hochregulation des GFAP [Rutka 1997].

Neben Traumen, Ischämien, infektiösen und neurologischen Erkrankungen können auch chemische Belastungen zu einer Astroglieose mit erhöhter Expression von GFAP führen [Rutka 1997].

Die immunhistochemische Färbung erfolgte entsprechend der folgenden Schritte an Gewebeschnitten der Gruppe von Drogentoten, der Kontrollgruppe sowie der Gruppe von Alkoholtoten, HIV-1-Infizierten und an Schizophrenie Erkrankten. Eine detaillierte Auflistung der Bezugsquellen der verwendeten Substanzen findet sich im Anhang (Kapitel 7.8).

- Entparaffinierung in Xylol für 2x 10 Min
- Rehydratation in absteigender Ethanolreihe
(2x 100 %ig, 2x 90 %ig, 2x 80 %ig, 2x 70 %ig) für jeweils 1 Minute
- Hintergrundreduktion durch Gewebebehandlung mit
Aqua dest./H₂O₂ Lösung 3%ig (180 ml Aqua dest. + 20 ml 30 %ige H₂O₂)
für 10 Min. zur Unterdrückung der endogenen Peroxidaseaktivität
- Sorgfältiges Spülen in Aqua destillata
- Waschen in Phosphate buffered saline (PBS)-Puffer für 10 Min.
- Thermische Vorbehandlung des Gewebes für den Primärantikörper durch
Erhitzen in Retrievalpuffer Wasserbad für 30 Min.
- Abkühlung für 20 Min. in der Citratpufferlösung
- Waschen in Aqua destillata für 5 Min.
- Waschen in PBS-Puffer für 5 Min.
- Blockierung unspezifischer Bindungen durch 10 %iges nicht-immun Serum
[Histostain®-Plus Kit/Gebrauchfertiges Reagens A] für 5 Min. in der Feuchtkammer
- Abkippen des Reagens A
- Inkubation mit dem Primärantikörper GFAP (Verdünnung 1:100 in Dako®
AntibodyDiluent) für eine Stunde bei Raumtemperatur in der Feuchtkammer
- Waschen mit PBS-Puffer für 10 Min.
- Inkubation mit dem biotinilierten Sekundärantikörper
[Histostain®-Plus Kit/Gebrauchfertiges Reagens B] für 15 Min. in der
Feuchtkammer
- Waschen in PBS-Puffer für 10 Min.
- Inkubation mit dem Streptavidin-Peroxidase-Konjugat
[Histostain®-Plus Kit/Gebrauchfertiges Reagens C] für 15 Min. in der
Feuchtkammer
- Waschen in PBS-Puffer für 10 Min.
- Inkubation mit der DAB-Lösung (3,3'- Diaminobenzidine Tetrahydrochlorid
Substrate Kit) für 5 Min. bei offener Feuchtkammer.
- Waschen für 10 Min. in Aqua destillata
- Gegenfärbung mit Mayer's Hämalaun für 5 Min.
- Bläuen unter fließendem Leitungswasser für 10 Min.
- Dehydratation in aufsteigender Ethanolreihe
(2x 70 %ig, 2x 80 %ig, 2x 90 %ig, 2x 100 %ig) für jeweils 1 Min.
- Einlegen in Xylol für 10 Min.
- Eindeckeln der Schnitte in Histofluid

2.4 Morphometrische Auswertung

Die Auszählung am histologischen Schnitt erfolgte an einem Leitz Laborlux S Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung. Pro Gesichtsfeld wurden die mit GFAP angefärbten Astrozyten in einer Rastermatrix gezählt.

Dabei geschah die Auszählung blind, d.h. ohne Wissen bezüglich der Zugehörigkeit der Gewebeschnitte zu den verschiedenen Gruppen.

2.5 Bestimmung der Nervenzelldichte in den Corpora mamillaria

Nach erfolgter Auszählung wurde die Astrozytenzelldichte als Zellzahl pro definierte Messfläche anhand der folgenden Formel bestimmt:

$$\text{Zelldichte (n/mm}^2\text{)} = \frac{\text{Anzahl der immunpositiven Astrozyten}}{\text{Anzahl der Gesichtsfelder} \times \text{Gesichtsfeldfläche}^*}$$

* Gesichtsfeldfläche = 0,315 mm x 0,315 mm = 0,099225 mm²

2.6 Statistische Auswertung

Nach der Erhebung der Daten am histologischen Schnitt wurden die Parameter in eine Datenmatrix eingegeben. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter Verwendung des SPSS-Programms (Statistical Package for the Social Sciences). Es kam der Student's t-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Hierbei gelten p-Werte von unter 0,05 als statistisch signifikant. Die graphische Darstellung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten

Zur Gruppe der untersuchten Drogentoten gehörten 13 männliche Personen im Alter von 19 bis 61 Jahren (Mittelwert: 36 Jahre) sowie 4 weibliche Personen im Alter von 17 und 35 Jahren (Mittelwert 23 Jahre). Die postmortem Zeiten beliefen sich auf 4 bis 94 Stunden (Mittelwert: 25 Stunden).

Die Dauer des polizeilich bekannten Drogenkonsums lag in der Regel bei mehreren Jahren, war jedoch für die Mehrzahl der Fälle nicht ermittelbar (s. Tabelle 7.1 im Anhang).

Die Kontrollgruppe umfasste 16 männliche Personen im Alter von 16 bis 72 Jahre (Mittelwert: 39 Jahre) und 7 weibliche Personen im Alter von 25 bis 100 Jahren (Mittelwert: 65 Jahre). Die postmortem Zeiten betrugen 6 bis 76 Stunden (Mittelwert: 34 Stunden).

Die Gruppe der Alkoholtoten setzte sich aus 28 männlichen Personen im Alter von 38 bis 69 Jahren (Mittelwert: 49 Jahre) und 15 weiblichen Personen im Alter von 38 bis 66 Jahren (Mittelwert: 52 Jahre) zusammen. Die postmortem Zeiten lagen im Bereich von 9 bis 118 Stunden (Mittelwert: 50 Stunden).

In dieser Gruppe ergab die zusätzliche genaue Untersuchung der Leber (Fettleber, Zirrhose) vielfach Hinweise auf den Alkoholkonsum. Darüber hinaus fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant verringertes Gehirngewicht, welches einen durchaus üblichen Befund bei Alkoholikern darstellt [Harper 1998].

Ein vor der Obduktion durchgeführter HIV-Schnelltest fiel in allen 3 Gruppen negativ aus.

Additiv wurden ein Gruppe HIV-infizierter verstorbener Personen bestehend aus jeweils 3 männlichen Personen im Alter von 31 bis 47 Jahren (Mittelwert: 37 Jahre) und 3 weiblichen Personen im Alter von 35 bis 41 Jahren (Mittelwert: 38 Jahre) mit postmortem Zeiten im Bereich von 15 bis 180 Stunden (Mittelwert: 77 Stunden) sowie eine Gruppe an Schizophrenie Erkrankter, bestehend aus 3 männlichen Personen im Alter von 36 bis 47 Jahren (Mittelwert: 43 Jahre) und 2 weiblichen Personen im Alter von 39 und 54 Jahren, mit einem postmortalen Liegezeitraum von 31 bis 47 Stunden (Mittelwert: 38 Stunden), in die Untersuchungen mit einbezogen.

3.2 Chemisch-toxikologische Untersuchungen

Bei der chemisch-toxikologischen Zusatzuntersuchung zeigte sich in allen Drogentodesfällen die Aufnahme weiterer Substanzen im Sinne der Polytoxikomanie. Als todesursächliche Hauptsubstanz konnte Heroin nachgewiesen werden. Auf eine weitere Klassifizierung wurde verzichtet.

3.3 Immunhistochemische Untersuchungen

Bei allen untersuchten Präparaten konnte GFAP immunhistochemisch dargestellt werden. Astrozyten, die eine positive Immunreaktivität für GFAP zeigten, waren durch eine braune Färbung und eine sternförmiges Aussehen erkennbar (s. Abbildung 6 und 7).

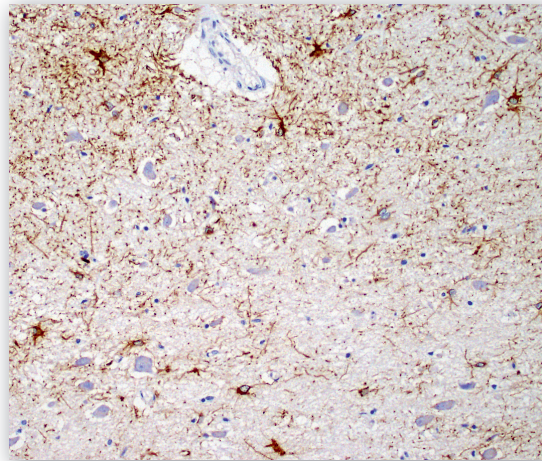


Abbildung 6: Immunhistochemische Darstellung von Astrozyten in den Corpora mamillaria (Anti-GFAP Färbung, Originalvergrößerung 200-fach)

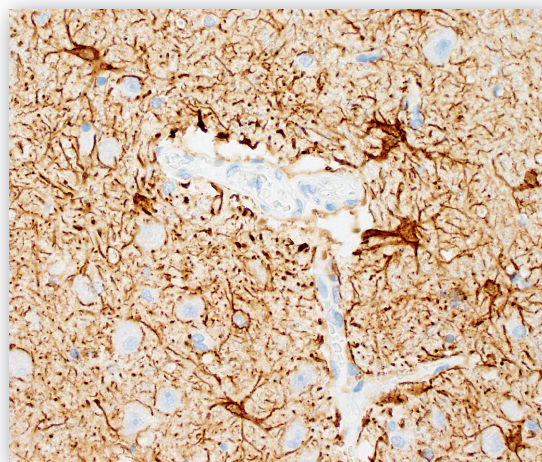


Abbildung 7: Immunhistochemische Darstellung von Astrozyten in den Corpora mamillaria. Beachte die enge Beziehung der Astrozyten zu den zerebralen Blutgefäßen. (Anti-GFAP Färbung, Originalvergrößerung 400-fach)

3.4 Untersuchung der Nervenzelldichte

Die Untersuchung der Nervenzelldichte zeigte in der untersuchten Corpora mamillaria keinen signifikanten Unterschied zwischen der Fall und der Kontrollgruppe. In den zusätzlich untersuchten Gruppen der Alkoholtoten, HIV-1-Infizierten und Schizophrenie Erkrankten ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe. (s. Tabelle 7.6 im Anhang).

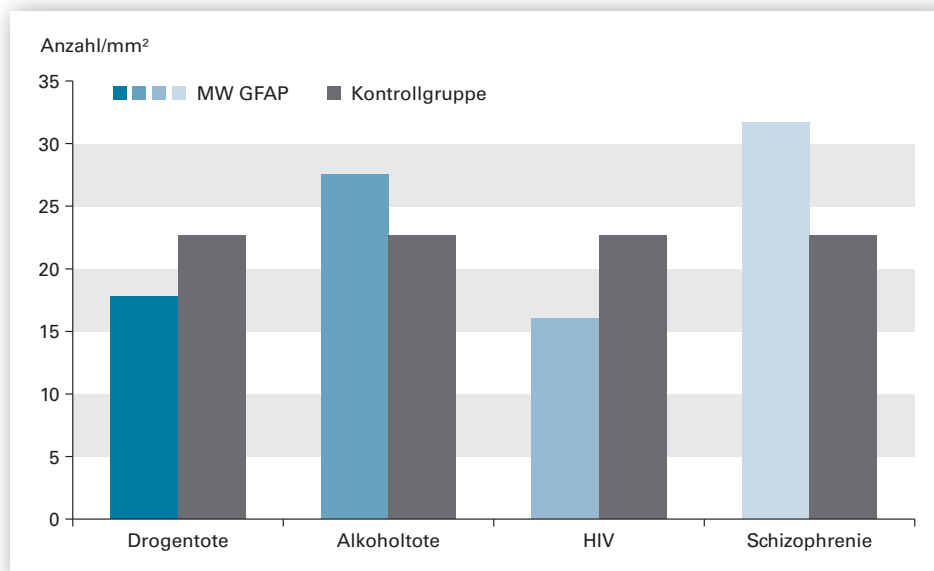


Abbildung 8: Vergleich der Mittelwerte der GFAP-positiven Astrozytenanzahl pro mm²

4 Diskussion

Bisher wurden nur wenige Untersuchungen zu histopathologischen Veränderungen in den Gehirnen von Drogentoten publiziert [Büttner 2011]. Die meisten Obduktionsstudien bei Drogentoten haben sich mit epidemiologischen und chemisch-toxikologischen Aspekten befasst [Darke et al. 2000, Kaa und Teige 1993, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993a, Steentoft et al. 2001].

Ziel der vorliegenden Arbeit war die morphologische und immunhistochemische Untersuchung der Corpora mamillaria von Drogentoten.

4.1 Methode

Zu Erlangung genauer Ergebnisse und Vermeidung einer Artefaktbildung, sollten verschiedene Randfaktoren beachtet werden. Ein ernst zu nehmendes Problem bei postmortem Studien stellen die Auswirkungen der postmortalen Liegezeit und die Zersetzung der Proteine bei steigendem Liegeintervall dar. Daher sollten die Liegezeiten möglichst gering gehalten werden und für sämtliche untersuchte Gruppen (Drogen-, Kontroll-, Alkohol- sowie HIV-1 positive und Schizophrenie-Gruppe) in vergleichbaren Größenordnungen liegen. Auf Grund des notwendigen Anordnungsverfahrens zur gerichtsmedizinischen Obduktion kann jedoch wenig Einfluss auf die Intervalle genommen werden. In der vorliegenden Arbeit betrug die Spanne zwischen 25 und 77 Stunden (Mittelwertangaben). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich allerdings nur zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe HIV-1 infizierter Verstorbener. Eine Studie bestätigt, dass selbst bei postmortalen Liegezeiten bis zu 240 Stunden die Zählbarkeit der GFAP-positiven Astrozyten nicht beeinträchtigt wird [Takahashi et al. 2006].

Es wurde beachtet, dass nach der Entnahme der Proben die Fixierungszeit in Formalin von annähernd gleicher Dauer war.

Die Ermittlung der exakten Antikörper-Konzentration unter Zuhilfenahme einer Verdünnungsreihe stand als initialer Schritt im Rahmen der Färbung im Vordergrund. Um die Reaktionsspezifität beurteilen zu können wurde eine Positivkontrolle mitgeführt. Zur Vermeidung unnötiger Fehlerquellen, ist die Einhaltung aller Verdünnungen, Inkubationszeiten sowie pH-Werte von enormer Wichtigkeit. Ausführliche Dokumentationen erweisen sich zusätzlich als hilfreich.

Trotz aller Achtsamkeit und Genauigkeit besteht auf Grund schwer zu beeinflussender exogener Faktoren die Gefahr einer Ergebnis-Verfälschung. Zu diesen exogenen Faktoren zählen u. a. Raum- oder Reagentientemperatur. Durch Aufbewahrung der verwendeten Materialien in jeweils entsprechender Temperatur und Durchführung paralleler Färbereihen konnte eine Reduktion des Fehlermaßes generiert werden.

Die mikroskopische Auswertung erfolgte immer an einem festen Arbeitsplatz unter konstanter Beleuchtung. Es handelte sich immer um das o. g. Mikroskop. Es wurde sehr präzise und sorgfältig gearbeitet. Durch blindes Auszählen konnte die Objektivität der Auswertung gewährleistet werden. Es könnten jedoch Fehlerquellen im Sinne eines systematischen Fehlers bei der Auszählung auftreten.

Alle erwähnten Fehlerquellen sind nicht immer vermeidbar und daher allen ähnlich angelegten Studien gemein.

4.2 Chemisch-toxikologische Untersuchungen

Die bei den Drogentoten nachgewiesenen Substanzen beziehungsweise Substanzkombinationen spiegeln das üblicherweise im rechtsmedizinischen Obduktionsgut gefundene Spektrum wider [Oehmichen et al. 1996], und sind somit als repräsentativ anzusehen. Die Mehrzahl der Todesfälle war opioid-assoziiert. Alkoholkonsum war nicht todesursächlich, und die Obduktion ergab in der Mehrzahl der Fälle keine Hinweise auf alkoholtypische Organschäden.

4.3 Veränderungen in den Corpora mamillaria

Während bei Drogenmissbrauch zahlreiche andere Hirnstrukturen histologisch, immunhistochemisch und morphometrisch untersucht wurden [Büttner und Weis 2006], gibt es meines Wissens keine veröffentlichte Untersuchung zur Pathomorphologie und Immunhistochemie der Corpora mamillaria bei Drogenmissbrauch.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Hypothese einer erhöhten numerischen Dichte der Astrozyten in den Corpora mamillaria bei Drogentoten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe statistisch nicht belegt werden. Auch in den anderen untersuchten Gruppen der Alkoholtoten, an Schizophrenie erkrankten und HIV-1 infizierten Verstorbenen fanden sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Veränderungen beim Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Eine vermehrte Expression von GFAP positiven Astrozyten (Astrogliose) wurde bei unterschiedlichen Hirnläsionen beschrieben [Chen und Swanson 2003]. Hinsichtlich toxischer ZNS-Schädigung finden sich allerdings nur wenige Daten [O'Callaghan 1993]. Am Tiermodell wurden in verschiedenen Studien nach Verabreichung von Drogen wie zum Beispiel Amphetamine [Armstrong et al. 2004], Cannabinoide [Suarez et al. 2000], Kokain [Fattore et al. 2002], Morphine [Beitner-Johnson et al. 1993] quantitative Veränderungen der GFAP-Expression beobachtet.

Im präfrontalen Cortex von Opioidtoten wurde eine deutliche Reduktion der Gesamt-Neurofilament-Proteine (NF) gemessen, jedoch war die Immundichte von GFAP unverändert [Ferrer-Alcón et al. 2000]. Ein Vergleich von HIV-positiven Drogenabhängigen, HIV-negativen Drogenabhängigen und einer Kontrollgruppe ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Astrozyten [Anderson et al. 2003, Tomlison et al. 1999]. Andere Studien fanden eine deutliche Hochregulierung der GFAP-Expression [Oehmichen et al. 1996] und ein, im Vergleich zu den Kontrollen, beinahe zweifachen Anstieg GFAP-positiver Fasern im Hippocampus von Drogenabhängigen [Weber et al. 2013].

Interessanterweise war in der Studie von Büttner und Weis (2006) bei Drogentoten die numerische Dichte der GFAP-positiven Astrozyten in der grauen und weißen Substanz aller untersuchten Hirnregionen mit Ausnahme der hippocampalen C1-Region, der Pyramidenbahn und des Kleinhirncortex reduziert. Die Autoren führen dies auf eine drogeninduzierte Zellschädigung zurück [Büttner und Weis, 2006], die möglicherweise auf einer gestörten GFAP-Genexpression oder der Generierung freier Radikale beruht [Büttner 2011].

Insgesamt ist festzuhalten, dass die allgemeine astrozytäre Reaktion auf missbräuchlich eingenommene Drogen bei Menschen immer noch unklar ist.

Bei den publizierten Studien zu den Corpora mamillaria wurden in der Regel die Volumina bestimmt und zwar entweder postmortem histopathologisch oder in vivo mittels MRT.

Volumendefizite der Corpora mamillaria finden sich typischerweise bei chronischen Alkoholikern, die an Korsakoff-Syndrom und/oder Wernicke-Enzephalopathie leiden. Jedoch kann eine Schrumpfung der Corpora mamillaria auch bei Alkoholikern ohne Anzeichen einer Amnesie gefunden werden [Davila et al. 1994, Sullivan et al. 1999]. Neuropathologisch findet man makroskopisch eine braune Verfärbung der Corpora mamillaria sowie eine Atrophie, die von kaum sichtbar bis hin zur totalen Gewebezzerstörung variieren kann [Torvik 1985, 1987]. Mikroskopisch werden ein Verlust von Myelin und Axonen, eine Astroglie und eine Kapillarproliferation bei Nachweis von Siderophagen jedoch bei relativer Erhaltung der Neuronen in den geschrumpften Corpora mamillaria sichtbar [Olds et al. 2014].

In der Mehrzahl der Fälle sind diese Läsionen auf die Corpora mamillaria und den Thalamus beschränkt, und eher durch einen Mangel an Thiamin als die direkte toxische Wirkung des Alkohols bedingt [Büttner und Weis 2008]. Der Grund für die restriktive Topographie ist noch ungeklärt.

Es wird angenommen, dass die periventrikulären Strukturen und insbesondere die Corpora mamillaria auf Grund ihres hohen oxidativen Metabolismus besonders anfällig für Thiaminmangelzustände sind [Galucci et al. 1990, Harper und Butterworth 1997]. In wohlhabenden Ländern ist Alkoholismus die häufigste Ursache eines Thiaminmangels. Zugrunde liegende Mechanismen sind Mangelernährung, Malabsorption aus dem Gastrointestinaltrakt, verminderte Aufnahme von Thiamin in die Zellen sowie eine gestörte Nutzung von Thiamin in den Zellen [Martin et al. 2003].

Auf Grund des Thiaminmangels soll es zur Entwicklung eines gestörten Energiestoffwechsels bei mitochondrialer Dysfunktion in bestimmten Hirnregionen und resultierender cerebraler Vulnerabilität kommen. Dies führt zu oxidativem Stress, Exzitotoxizität, entzündlichen Reaktionen, verringerter Neurogenese, Störung der Blut-Hirn-Schranke und Laktatazidose. Ebenso beobachtet man eine Reduktion der funktionellen Integrität der Astrozyten. Der Verlust von Glutamattransportern und anderen astrozytenspezifischen Proteinen tragen gemeinsam zur Neurodegeneration bei. Das genaue Zusammenspiel der genannten Faktoren bleibt unklar [Abdou und Hazell 2014].

Veränderte Volumina der Corpora mamillaria wurden auch bei Morbus Alzheimer [Callen et al. 2001, Copenhaver 2006] und bei Schizophrenie beschrieben [Briess et al. 1998, Goldstein et al. 2007, Tognin et al. 2012]. Darüber hinaus findet man auch Studien zu Atrophie der Corpora mamillaria bei Herzversagen/Herzinsuffizienz [Bernstein et al. 2012, Kumar et al. 2009], obstruktiver Schlafapnoe [Kumar et al. 2008], Leberversagen [Gupta et al. 2012, Kumar et al. 2009] sowie bei Patienten mit affektiven Störungen [Bernstein et al. 2012].

Neben Thiaminmangel in Folge gestörter Leberfunktion [Gupta et al. 2012, Kumar et al. 2009], und hypoxisch-ischämischen Prozessen im Rahmen von Herzversagen/Herzinsuffizienz und dem Schlafapnoe-Syndrom [Bernstein et al. 2012, Kumar et al. 2008, 2009] wird im Falle psychischer Erkrankungen ursächlich von einer Störung des Papez-Neuronenkreislaufes ausgegangen [Briess et al. 1998, Bernstein et al. 2012]. Auch bei Morbus Alzheimer scheint eine Störung innerhalb limbischer Strukturen zu der beobachteten Atrophie der Corpora mamillaria zu führen [Callen et al. 2001, Copenhaver 2006]. Inwieweit krankheitsbedingte Malnutrition und damit einhergehender Thiaminmangel eine Rolle spielt wurde in der Regel jedoch nicht untersucht.

Malnutrition im Rahmen des Lebensstils sowie Lebererkrankungen (Hepatitis) und hypoxisch-ischämische Episoden z. B. in Folge von Atemdepression, treten auch bei Drogenmissbrauch auf. Dennoch konnten in der vorliegenden Arbeit keine Anhaltspunkte für eine Schädigung der Corpora mamillaria im Sinne einer vermehrten Expression GFAP-positiver Astrozyten nachgewiesen werden.

Für künftige Studien könnte der Ansatz von Weber et al. (2013) hilfreich sein, die in ihrer Untersuchung zur Astroglie im Hippocampus von Drogentoten keine signifikanten quantitativen Unterschiede GFAP-positiver Astrozyten im Vergleich zu Kontrollen fanden. Durch Anwendung verschiedener Messmethoden bezüglich astrozytärer Faserstrukturen konnten sie jedoch signifikante Veränderungen von GFAP-positiven Fasern und Faseranzahl nachweisen. Dies unterstreicht die Rolle der Astrozyten bei Drogenabhängigkeit [Weber et al. 2013].

Darüber hinaus sollten Studien zu den Corpora mamillaria berücksichtigen, dass Herzversagen/Herzinsuffizienz zu morphologischen Veränderungen führen kann, die bei morphometrischen postmortem Studien des Gehirns Beachtung als potentieller Störfaktor finden sollten [Bernstein et al. 2012].

5 Zusammenfassung

Angesichts der in der Literatur berichteten klinischen und neuroradiologisch nachweisbaren Veränderungen des ZNS bei Drogenmissbrauch wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob es zu einer morphologisch und immunhistochemisch nachweisbaren Schädigung der Corpora mamillaria kommt. Durch die Einbeziehung einer Gruppe von Alkoholtoten sollte der Vergleich zu einer Erkrankung, bei der es bekanntermaßen zu einer Schädigung der Corpora mamillaria kommt, ermöglicht werden. Aus exploratorischen Gründen wurden darüber hinaus eine Gruppe HIV-1 Erkrankter sowie eine Gruppe an Schizophrenie erkrankter Personen untersucht. Hierzu wurden die Corpora mamillaria von 17 Drogentodesfällen, 23 Kontrollfällen ohne Hinweis auf Drogenmissbrauch sowie von 43 Alkoholtoten, 6 HIV-1 infizierten verstorbenen Personen und 5 Verstorbenen, die an Schizophrenie erkrankt waren, untersucht. Das Obduktionsgut stammte aus den Instituten der Rechtsmedizin der Universität München und der Universität Rostock. An allen Gruppen erfolgte die immunhistochemische Untersuchung mittels eines Antikörpers gegen GFAP (glial fibrillary acidic protein). Die morphometrische Auswertung wurde lichtmikroskopisch mittels Rastermatrix blind durchgeführt. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Gruppen wurden ausgewertet und statistisch verglichen.

Die erwarteten Veränderungen im Sinne einer erhöhten numerischen Dichte der Astrozyten in den Corpora mamillaria bei Drogentoten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnten statistisch nicht belegt werden. Auch in den anderen untersuchten Gruppen der Alkoholtoten, an Schizophrenie erkrankten und HIV infizierten Verstorbenen fanden sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Veränderungen beim Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Studien zur veränderten GFAP-Expression bei Drogenmissbrauch liefern inkonsistente Ergebnisse. Man findet sowohl eine vermehrte, als auch eine reduzierte Expression von GFAP. Die allgemeine astrozytäre Reaktion auf Missbrauchsdrogen bei Menschen bleibt immer noch unklar.

Im Kontext von Studien zu Volumenveränderungen der Corpora mamillaria bei verschiedenen Erkrankungen, und insbesondere dem Wernicke-Korsakoff-Syndrom, scheint der wesentliche Einflussfaktor für die Neurodegeneration ein Thiaminmangel zu sein, der eine multifaktorielle Kaskade von Ereignissen nach sich zieht, deren exaktes Zusammenspiel noch ungeklärt ist.

In zukünftigen Forschungen zu diesem Thema könnte es von Nutzen sein, neben der rein quantitativen Bestimmung der GFAP-positiven Astrozyten, das Augenmerk eher auf deren strukturelle Veränderungen zu richten. Ebenso wäre es unter Umständen hilfreich den Thiaminspiegel mit einzubeziehen und Herzerkrankungen bei den Kontrollfällen als potentiellen Störfaktor, der zu einer Datenkonfundierung führen kann, zu beachten.

6**Literaturverzeichnis**

- Abdou E, Hazell AS.** Thiamine deficiency: An update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations.
Neurochem Res Oct 9 [epub ahead of print], 2014.
- Adelman LS, Aronson SM.** The neuropathologic complications of narcotics addiction. Bull NY Acad Med 45:225-234, 1969.
- Adle-Biassette H, Marc B, Benhaïem-Sigaux N, Durigon M, Gray F.**
Infarctus cérébraux chez un toxicomane inhalant l'héroïne.
Arch Anat Cytol Pathol 44: 12–17, 1996.
- Aggleton JP, Brown MW.** Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. Behav Brain Sci 22: 425-444, 1999.
- Alling C, Boström K.** Demyelination of the mammillary bodies in alcoholism. A combined morphological and biochemical study.
Acta Neuropathol (Berl) 50: 77-80, 1980.
- Ameri A.** Pharmakologie und Toxikologie von Ecstasy und Cannabis.
Med Welt 50: 120-127, 1999.
- Amine ARC.** Neurosurgical complications of heroin addiction: brain abscess and mycotic aneurysm. Surg Neurol 7:385-386, 1977.
- Andersen SN, Skullerud K.** Hypoxic/ischaemic brain damage, especially pallidal lesions, in heroin addicts. Forensic Sci Int 102: 51-9, 1999.
- Anderson CE, Tomlinson GS, Pauly B et al.** Relationship of NEF-positive and GFAP-reactive astrocytes in drug use in early and late HIV infection.
Neuropathol Appl Neurobiol 29: 378-388, 2003.
- Armstrong V, Reichel CM, Doti JF, Crawford CA, McDougall SA.**
Repeated amphetamine treatment causes a persistent elevation of glial fibrillary protein in the caudate-putamen. Eur J Pharmacol 488: 111-115, 2004.
- Arnone D, Barrick TR, Chengappa S, Mackay CE, Clark CA, Abou-Saleh MT.**
Corpus callosum damage in heavy marijuana use: preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics.
Neuroimage 41: 1067-1074, 2008.
- Ashton CH.** Pharmacology and effects of cannabis: a brief review.
Br J Psychiatry 178:101-106, 2001.

- Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B.** Subarachnoid haemorrhage with "Ecstasy" abuse in a young adult. *Neurol Sci* 23:199-201, 2002.
- Barnes D, Palace J, O'Brien MD.** Stroke following marijuana smoking. *Stroke* 22: 1381, 1992.
- Bartels C, Wallesch CW.** Diagnostik bei chronisch fortschreitenden Demenzen. *Nervenarzt* 78: 597-607, 2007.
- Bartzokis G, Goldstein IB, Hance DB, Beckson M, Shapiro D, Lu PH, Edwards N, Mintz J, Bridge P.** The incidence of T2-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *Am J Neuroradiol* 20: 1628-1635, 1999.
- Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Rapoport R, Wiseman E, Bridge P.** Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry Res* 98: 93-102, 2000.
- Beitner-Johnson D, Guitart X, Nestler EJ.** Glial fibrillary acidic protein and the mesolimbic dopamine system: regulation by chronic morphine and Lewis-Fischer stain differences in the rat ventral tegmental area. *J Neurochem* 61: 1766-1773, 1993.
- Bentley AJ, Busuttil A.** Deaths among drug abusers in South-East Scotland. *Med Sci Law* 36: 231-236, 1996.
- Bernstein HG, Krause S, Krell D, Dobrowolny H, Wolter M, Stauch R, Ranft K, Danos P, Jirikowski GF, Bogerts B.** Strongly reduced parvalbumin-immunoreactive projection neurons in the mammillary bodies in schizophrenia, Further evidence for limbic neuropathology. *Ann N Y Acad Sci* 1096: 120-127, 2007.
- Bernstein HG, Klix M, Dobrowolny H, Brisch R, Steiner J, Bielau H, Gos T, Bogerts B.** A postmortem assessment of mammillary body volume, neuronal number and densities, and fornix volume in subjects with mood disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262 : 637-646, 2012.
- Block RI, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Augustinack JC, Ghoneim MM, Arndt S, Hall JA.** Effects of frequent marijuana use on brain tissues volume and composition. *Neuroreport* 11: 491-496, 2000a.
- Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, Arndt S, Ehrhardt JC, Hurtig RR, Watkins GL, Hall JA, Nathan PE, Andreasen NC.** Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport* 11: 749-753, 2000b.
- Boenisch T.** Handbuch Immunchemische Färbemethoden. 3. Auflage. *DakoCytomation GmbH, Hamburg*, 2003.

- Bora E, Yücel M, Fornito A, Pantelis C, Harrison BJ, et al.** White matter microstructure in opiate addiction. *Addict Biol* 17: 141-148, 2012.
- Botelho MF, Relvas JS, Abrantes M, Cunha MJ, Marques TR, Rovira E, Fontes Ribeiro CA, Macedo T.** Brain Blood Flow SPET imaging in heroin abusers. *Ann N Y Acad Sci* 1074: 466-477, 2006.
- Breivogel CS, Childers SR.** The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 5: 417-431, 1998.
- Briess D, Cotter D, Doshi R, Everall I.** Mammillary body abnormalities in schizophrenia. *Lancet* 352: 789-790, 1998.
- Brunnhuber S, Frauenknecht S, Lieb K.** Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie. 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 2005.
- Brust JC.** Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with drug abuse. *Stroke* 24: 129-133, 1993.
- Büttner A, Mall G.** Penning R. Weis S. The neuropathology of heroin abuse. *Forensic Sci Int* 113: 435-442, 2000.
- Büttner A, Mall G, Penning R, Sachs H, Weis S.** The neuropathology of cocaine abuse. *Legal Med* 5 (Suppl.1): S240-S242, 2003.
- Büttner A, Weis S.** Neuropathological alterations in drug abusers. The involvement of neurons. Glial and vascular systems. *Forensic Sci Med Pathol* 2: 115-126, 2006.
- Büttner A, Weis S.** Central nervous alterations in alcohol abuse. In: Tsokos M (ed). *Forensic pathology reviews, Vol. 5.* Humana Press Totowa, 69-89, 2008.
- Büttner A.** The neuropathology of drug abuse. *Neuropathol Appl Neurobiol* 37:118-134, 2011.
- Bundeskriminalamt.** PKS Jahrbuch 2013, Wiesbaden 2014.
- Buxton N, McConachi NS.** Amphetamine abuse and intracranial haemorrhage. *J R Soc Med* 93: 472-477, 2000.
- Cadet J, Jayanthi S, Deng X.** Speed kills: cellular and molecular bases of metamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis. *FASEB J* 17: 1776-1788, 2003.
- Callen DJ, Black SE, Gao F, Caldwell CB, Szalai JP.** Beyond the hippocampus. MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology* 57: 1669-1674, 2001.
- Caplan LR, Hier DB, Banks G.** Current concepts of cerebrovascular disease-stroke: stroke and drug abuse. *Stroke* 13: 869-872, 1982.

- Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R, Poland RE.** Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res* 98: 15–28, 2000.
- Chang L., Ernst T., Speck O., Patel H., De SilvaM., Leonido-Yee M, Miller EN.** Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. *Psychiatry Res* 114: 65–79, 2002.
- Chang L, Cloak C, Patterson K, Grob C, Miller EN, Ernst T.** Enlarged striatum in abstinent metamphetamaine abusers: a possible compensatory response. *Biol Psychiatry* 57: 967–974, 2005.
- Chang L, Alicata D, Ernst T, Volkow N.** Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with metamphetamaine abuse. *Addiction* 102 Suppl 1: 16–31, 2007.
- Charness ME, DeLaPaz KL.** Mammillary body atrophy in Wernicke's encephalopathy: Antemortem identification using magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 22: 595-600, 1987.
- Chen Y, Swanson RA.** Astrocytes and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 137–149, 2003.
- Christophersen AS.** Amphetamine designer drugs – an overview and epidemiology. *Toxicol Lett* 112-113: 127–131, 2000.
- Cirillo MA, Seidman LJ, Makris N, Goldstein JM, Kennedy D, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT.** Fornix and mammillary body volumes in individuals with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 47: 24S, 2000.
- Copenhaver BR, Rabin LA, Saykin AJ, Roth RM, Wishart HA, Flashman LA, Santulli RB, McHugh TL, Mamourian AC.** The fornix and the mammillary bodies in older adults with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and cognitive complaints: A volumetric MRI study. *Psychiatry Res* 147: 93-103, 2006.
- Cowan RL, Lyoo IK, Sung SM, Ahn KH, Kim MJ, Hwang J, Haga E, Vimal RL, Lukas SE, Renshaw PF.** Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend* 72: 225–235, 2003.
- Cowan RL.** Neuroimaging research in human MDMA users: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 189: 539–556, 2007.
- Cregler LL, Mark H.** Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 315: 1495–1500, 1986.
- Curran HV.** Is MDMA ("ecstasy") neurotoxic in humans? An overview of evidence and of methodological problems in research. *Neuropsychobiology* 42: 34–41, 2000.

- Danos P, Kasper S, Grünwald F, Klemm E, Krappel C, Broich K, Höflich G, Overbeck B, Biersack HJ, Möller HJ.** Pathological regional cerebral blood flow in opiate-dependent patients during withdrawal: a HMPAO-SPECT study. *Neuropsychobiology* 37: 194-199, 1998.
- Daras M, Tuchman AJ, Koppel BS, Samkoff LM, Weitzner I, Marc J.** Neurovascular complications of cocaine. *Acta Neurol Scand* 90: 124-129, 1994.
- Darke S, Zador D.** Fatal heroin "overdose": a review. *Addiction* 91: 1765-1772, 1996.
- Darke S, Ross J, Zador D, Sunjic S.** Heroin-related deaths in New SouthWales, Australia, 1992-1996. *Drug Alcohol Depend* 60: 141-150, 2000.
- Darke S, Degenhardt L, Mattick R.** Mortality amongst illicit Drug Users: Epidemiology, Causes and Intervention. Cambridge University Press, 2006.
- Darke S, Kaye S, McKetin R, Duflou J.** Major physical and psychological harms of metamphetamine use. *Drug Alcohol Rev* 27: 253-262, 2008.
- Darke S, Mills KI, Ross J, Teesson M.** Rates and correlates of mortality amongst heroin users: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS), 2001-2009. *Drug Alcohol Depend* 115: 190-195, 2011.
- Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH.** Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res Rev* 36: 1-22, 2001.
- Davila MD, Shear PK, Lane B, Sullivan EV, Pfefferbaum A.** Mammillary body and cerebellar shrinkage in chronic alcoholics: An MRI and neuropsychological study. *Neuropsychol* 8: 433-444, 1994.
- Degenhardt L, Singleton J, Calabria B, McLaren J, Kerr T, Mehta S, Kirk G, Hall WD.** Mortality among cocaine users: a systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend* 113: 88-95, 2011.
- De la Torre R, Farre M, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S.** Pharmacology of MDMA in humans. *Ann N Y Acad Sci* 914: 225-237, 2000.
- DeLisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, Majcher M, Brown K, Bappal A, Ardekani BA.** A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct J* 3: 17, 2006.
- Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung.** Drogen- und Suchtbericht 2014.
- Dilling, H, Mombour, W & Schmidt, M H.** Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); Klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber, 2004.

Dowling GP, McDonough ET, Bost RO. "Eve" and "Ecstasy". A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. JAMA 257: 1615-1617, 1987.

Ernst T, Chang L, Oropilla G, Gustavson A, Speck O. Cerebral perfusion abnormalities in abstinent cocaine abusers: a perfusion MRI and SPECT study. Psychiatry Res 99: 63-74, 2000.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Mortality related to drug use in Europe: public health implications. Publications. Luxembourg: Publication Office of the European Union, Luxembourg. S. 20, 2011.

Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. Pain 52: 137-147, 1993.

Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson GV, des Jarlais D, Gossop M, Strang J. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ 309: 997-1001, 1994.

Fattore L, Puddu MC, Picciau S, Cappai A, Fratta W, Serra GP et al. Astroglial in vivo response to cocaine in mouse dentate gyrus: a quantitative and qualitative analysis by confocal microscopy. Neuroscience 110: 1-6, 2002.

Felgenhauer N, Zilker TR. Intoxikation mit Amphetaminen und Designer-Drogen. Internist 40: 617-623, 1999.

Ferrer-Alcón M, Garcia-Sevilla JA, Jaquet PE, La HR, Riederer BM, Walzer C, Guimon J. Regulation of nonphosphorylated and phosphorylated forms of neurofilament proteins in the prefrontal cortex of human opioid addicts. J Neurosci Res 61: 338-349, 2000.

Fessler RD, Esshaki CM, Stankewitz RC, Johnson RR, Diaz FG. The neurovascular complications of cocaine. Surg Neurol 47: 1173-1177, 1997.

Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 2001.

Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, O'Brien CP, Childress AR. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. Biol Psychiatry 51: 134-142, 2002.

Frost DO, Cadet JL. Effects of methamphetamine-induced neurotoxicity on the development of neural circuits: a hypothesis. Brain Res Rev 34: 103-118, 2000.

Gallucci M, Bozzao A, Splendiani A, Masciocchi C, Passariello R. Wernicke encephalopathy: MR finding in five patients. Am J Neuroradiol 11: 887-892, 1990.

- Galynker II, Watras-Ganz S, Miner C, Rosenthal RN, Des Jarlais DC, Richman BL, London E.** Cerebral metabolism in opiate-dependent subjects: effects of methadone maintenance. *Mt Sinai J Med* 67: 381-387, 2000.
- Ginsberg MD, Hedley-Whyte ET, Richardson EPJ.** Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man. *Arch Neurol* 33: 5-14, 1976.
- Giorgi FS, Lazzeri G, Natale G, Judice A, Ruggieri S, Paparelli A, Murri L, Fornai F.** MDMA and seizures: a dangerous liaison? *Ann N Y Acad Sci* 1074: 357-364, 2006.
- Gledhill JA, Moore DF, Bell D, Henry JA.** Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 1036-1037; 1993.
- Goldstein JM, Seidman LJ, Makris N, Ahern T, O'Brien LM, Caviness VS jr., Kennedy D, Faraone SV, Tsuang MT.** Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability. *Biological Psychiatry* 61: 935-945, 2007.
- Gottschalk PC, Kosten TR.** Cerebral perfusion defects in combined cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 68: 95-104, 2002.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J.** Neurotoxicity of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) in humans; how strong is the evidence for persistent brain damage? *Addiction* 101: 348-361, 2006.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J.** Neurotoxicity of drugs of abuse – The case of methylenedioxyamphetamines (MDMA; ecstasy) and stimulant amphetamines. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 11: 305-310, 2009.
- Gowing Henry-Edwards S, Irvine R, Ali R.** The health effects of ecstasy: a literature review. *Drug Alcohol Rev* 21: 53-63, 2002.
- Graham NA, Merlo LJ, Goldberger BA, Gold MS.** Methadone- and heroin-related deaths in Florida. *Am J Drug Alcohol Abuse* 34: 347-353, 2008.
- Green AR, Mechan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI.** The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymetamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 55: 463-508, 2003.
- Gruber SA, Yurgelun-Todd DA.** Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res Cogn Brain Res* 23: 107-118, 2005.
- Gruber SA, Silveri MM, Dahlgren MK, Yurgelun-Todd DA.** Why so impulsive? White matter alterations are associated with impulsivity in chronic marijuana smokers. *Exp Clin Psychopharmacol* 19: 231-242, 2011.

- Gupta RK, Yadav SK, Saraswat VA, Rangan M, Srivastava A, Yadav A, Trivedi R, Yachha SK, Rathore RK.** Thiamine deficiency related microstructural brain changes in acute and acute-on-chronic liver failure of non-alcoholic etiology. Clin Nutr 31: 422-428, 2012.
- Hall W, Hando J.** Route of administration and adverse effects of amphetamine use among young adults in Sydney, Australia. Drug Alcohol Rev 13: 277-84, 1994.
- Haen E, Wodarz N.** Pharmakologie der Suchtstoffe. Internist 40: 605-610, 1999.
- Hanyu S, Ikeguchi K, Imai H, Imai N, Yoshida M.** Cerebral infarction associated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") abuse. Eur Neurol 35: 173, 1995.
- Harper C, Butterworth R.** Nutritional and metabolic disorders. In Graham DI, Lantos PL, editors. Greenfield's Neuropathology, 6th edition. Vol. 1. London, UK: Hodder Arnold; 601-652, 1997.
- Harper C.** The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? J Neuropathol Exp Neurol 57: 101-110, 1998.
- Hart JB, Wallace J.** The adverse effects of amphetamines. Clin Toxicol 8: 179-190, 1975.
- Heckers S.** Gedächtnis und Hippokampusfunktion in der Schizophrenie. Nervenheilkunde 21: 400-404, 2002.
- Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S.** Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). Lancet 340: 384-387, 1992.
- Herkenham M.** Cannabinoid receptor localization in brain: relationship to motor and reward systems. Ann NY Acad Sci 654: 19-32, 1992.
- Hershewe GL, Davis LE, Bicknell JM.** Primary cerebellar brain abscess from nocardiosis in a heroin addict. Neurology 38: 1655-1656, 1988.
- Heye N, Hankey GJ.** Amphetamine-associated stroke. Cerebrovasc Dis 6: 149-155, 1996.
- Ho EL, Josephson SA, Lee HS, Smith WS.** Cerebrovascular complications of methamphetamine abuse. Neurocrit Care 10: 295-305, 2009.
- Hsu SM, Raine L, Fanger H.** The use of avidin-biotin complex (ABC) in immunoperoxidase technique. J Histochem Cytochem 29: 577-580, 1982.
- Hwang J, Lyoo IK, Kim SJ, Sung YH, Bae S, Cho SN, Lee HY, Lee DS, Renshaw PF.** Decreased cerebral blood flow of the right anterior cingulate cortex in long-term and short-term abstinent metamphetamine users. Drug Alcohol Depend 82: 177-181, 2006.

- Iten PX.** Fahren unter Drogen- oder Medikamenteneinfluss.
Institut für Rechtsmedizin, Universität Zürich-Irchel, 1994.
- Iversen L.** Cannabis and the brain. *Brain* 126: 1252-1270, 2003.
- Iyo M.,** Namba H., Yanagisawa M., Hirai S., Yui N., Fukui S. Abnormal cerebral perfusion in chronic methamphetamine abusers. A study using 99mTc-HMPAO and SPECT. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21:789–96, 1997.
- Jernigan TL, Gamst AC, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Mindt MR, Marcotte TD, Heaton RK, Ellis RJ, Grant I.** Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology. *Am J Psychiatry* 162: 1461-1472, 2005.
- Kaa E, Teige B.** Drug-related deaths during the 1980s. A comparative study of drug addict deaths examined at the Institutes of Forensic Medicine in Aarhus, Denmark and Oslo, Norway. *Int J Legal Med* 106: 5-9, 1993.
- Kahn DE, Ferraro N, Benveniste RJ.** 3 cases of primary intracranial hemorrhage associated with „Molly“, a purified form of 3,4-methylenedioxymetamphetamine (MDMA). *J Neurol Sci* 323: 257-260, 2012.
- Kaku DA, Lowenstein DH.** Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med* 113: 821-827, 1990.
- Kalant H.** The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 165: 917-928, 2001.
- Kalantar-Zadeh K, Nguyen MK, Chang R, Kurtz I.** Fatal hyponatremia in a young woman after ecstasy ingestion. *Nat Clin Pract Nephrol* 2: 283-288, 2006.
- Karch SB, Stephens BS.** When is cocaine the cause of death?
Am J Forensic Med Pathol 12:1-2, 1991.
- Karch SB, Stephens BG, Ho CH.** Methamphetamine-related deaths in San Francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles.
J Forensic Sci 44: 359-368, 1999.
- Karch SB.** Karch’s Pathologie of Drug Abuse. 4th edition.
CRC Press, Boca Raton, 2008.
- Kasantikul V, Shuangshoti S, Taecholarn C.** Primary phycomycosis of the brain in heroin addicts. *Surg Neurol* 28: 468-472, 1987.
- Kaushik KS, Kapila K, Praharaj AK.** Shooting up: the interface of microbial infections and drug abuse. *J Med Microbiol* 60: 408-422, 2011.

- Kaye S, Darke S, Duflou J, McKetin R.** Metamphetamine-related fatalities in Australia: demographics, circumstances, toxicology and major organ pathology. *Addiction* 1003: 1353-1360, 2008.
- Kaye S, Darke S, Duflou J.** Methylenedioxymetamphetamine (MDMA)-related fatalities in Australia: Demographics, circumstances, toxicology and major organ pathology. *Drug Alcohol Depend.* 104: 254-61, 2009.
- Kelly MA, Gorelick PB, Mirza D.** The role of drugs in the etiology of stroke. *Clin Neuropharmacol* 15: 249-275, 1992.
- King J, Richards M, Tress B.** Cerebral arteritis associated with heroin abuse. *Med J Aust* 9: 444-445, 1978.
- Kokkinos J, Levine S.** Stroke. *Neurol Clin* 11: 577-590, 1993.
- Konzen JP, Levine SR, Garcia JH.** Vasospasm and thrombus formation as possible mechanism of stroke related to alkaloidal cocaine. *Stroke* 26: 1114-1118, 1995.
- Kopelman MD.** The Korsakoff syndrome. *Br J Psychiatr* 166: 154-173, 1995.
- Kringsholm B, Kaa E, Steentoft A, Worm K, Simonsen KW.** Deaths among drug addicts in Denmark in 1987-1991. *Forensic Sci Int* 67: 185-195, 1994.
- Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, Cabral C, Ware JA.** Activation of human platelets by cocaine. *Circulation* 88: 876-883, 1993.
- Kumar R, Birrer BV, Macey PM, Woo MA, Gupta RK, Yan-Go FL, Harper RM.** Reduced mammillary body volume in patients with obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett* 438: 330-334, 2008.
- Kumar R, Woo MA, Birrer BV, Macev PM, Fonarow GC, Hamilton MA, Harper RM.** Mammillary bodies and fornix fibers are injured in heart failure. *Neurobiol Dis* 33: 236-242, 2009.
- Kumar Mandal P, Kumar Yadav S, Anand Sarasvat V, Kumar Singh J, Upreti P, Singh R, Kshore Singh Rathore R, Kumar Gupta R.** Mammillary body atrophy in acute liver failure and acute-on-chronic liver failure of non-alcoholic etiology. *Metab Brain Dis* 24: 361-371, 2009.
- Lee GY, Gong GW, Vrodos N, Brophy BP.** 'Ecstasy'-induced subarachnoid haemorrhage: an under-reported neurological complication? *J Clin Neurosci* 10: 705-707, 2003.
- Levine SR, Brust JC, Futrell N, Brass LM, Blake D, Fayad P, Schultz LR, Millikan CH, Ho KL, Welch KM.** A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal versus hydrochloride – a review. *Neurology* 41: 1173-1177, 1991.

- Liechti ME.** „Ecstasy“ (MDMA): Pharmakologie, Toxikologie und Behandlung der akuten Intoxikation. Dtsch Med Wochenschr 128: 1361-1366, 2003.
- Lim KO, Wozniak JR, Mueller BA, Franc DT, Specker SM, Rodriguez CP, Silverman AB, Rotrosen JP.** Brain macrostructural and microstructural abnormalities in Cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 92: 164-172, 2008.
- Liu H, Li L, Hao Y, Cao D, Yu L, Rohrbaugh R, Xue Z, Hao W, Shan B, Liu Z.** Disrupted white matter integrity in heroin dependence: a controlled study utilizing diffusion tensor imaging. Am J Drug Alcohol Abuse 34: 562-574, 2008.
- Liu H, Hao Y, Kaneko Y, Ouyang X, Zhang Y, Xu L, Xue Z, Liu Z.** Frontal and cingulate gray matter volume reduction in heroin dependence: optimized voxel-based morphometry. Psychiatry Clin Neurosci 63: 563-568, 2009.
- Liss L.** Histopathology of the mammillary bodies in alcoholic psychosis. Neurology 8: 832-838, 1958.
- Logan BK, Fligner CL, Haddix T.** Cause and manner of death in fatalities involving methamphetamine. J Forensic Sci 43: 28-34, 1998.
- London ED, Cascella NG, Wong DF, Phillips RL, Dannals RF, Links JM, Herning R, Grayson R, Jaffe JH, Wagner HN Jr.** Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. A study using positron emission tomography and [fluorine 18]-fluorodeoxyglucose. Arch Gen Psychiatry 47: 567-574, 1990.
- London ED, Simon SL, Berman SM, Mandelkern MA, Lichtman AM, Bramen J, Shinn AK, Miotto K, Learn J, Dong Y, Matochik JA, Kurian V, Newton T, Woods R, Rawson R, Ling W.** Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent metamphetamine abusers. Arch Gen Psychiatry 61: 73-84, 2004.
- Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R, Thiene G, Basso C.** Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain. Eur Heart J 31: 318-329, 2010.
- Lundberg GD, Garriott JC, Reynolds PC, Cravey RH, Shaw RF.** Cocaine-related death. J Forensic Sci 22: 402-408, 1977.
- Lundqvist T, Jönsson S, Warkentin S.** Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. Neurotoxicol Teratol 23: 437-443, 2001.
- Lyles J, Cadet JL.** Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) neurotoxicity: cellular and molecular mechanisms. Brain Res Rev 42: 155-168, 2003.

- Lyoo IK, Streeter CC, Ahn KH, Lee HK, Pollack MH, Silveri MM, Nassar L, Levin JM, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, Renshaw PF, Kaufman MJ.** White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry Res* 131: 135-145, 2004.
- Lyoo IK, Pollack MH, Silveri MM, Ahn KH, Diaz CI, Hwang J, Kim SJ, Yurgelun-Todd D, Kaufman MJ, Renshaw PR.** Prefrontal and temporal gray matter density decreases in opiate dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 184: 139-144, 2006.
- Ma L, Hasan KM, Steinberg JL, Narayana PA, Lane SD, Zuniga EA, Kramer LA, Moeller FG.** Diffusion tensor imaging in cocaine dependence: regional effects of cocaine on corpus callosum and effect of cocaine administration route. *Drug Alcohol Depend* 104: 262-270, 2009.
- Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S.** The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 27: 134-142, 2003.
- Mateo I, Pinedo A, Gomez-Beldarrain M, Basterretxea JM, Garcia-Monco JC.** Recurrent stroke associated with cannabis use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 435-437; 2005.
- Mathew RJ, WilsonWH, Coleman RE, Turkington TG, DeGrado TR.** Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life Sci* 60: 2075-2089, 1997.
- Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI.** Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug and Alcohol Depend* 77: 23-30, 2005.
- Milroy CM, Forrest AR.** Methadone deaths: a toxicological analysis. *J Clin Pathol* 53: 277-281, 2000.
- Milroy CM, Clark JC, Forrest AR.** Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J Clin Pathol* 49: 149-153, 1996.
- Mittleman RE, Wetli CV.** Cocaine and sudden "natural" death. *J Forensic Sci* 32: 11-19, 1987.
- Morefield KM, Keane M, Felgate P, White JM, Irvine RJ.** Pill content, dose and resulting plasma concentration of 3,4-methylenedioxymetamphetamine (MDMA) in recreational 'ecstasy' users. *Addiction* 106: 1293-1300, 2011.
- Mouzak A, Agathos P, Kerezoudi E, Mantas A, Vourdeli-Yiannakoura E.** Transient ischemic attack in heavy cannabis smokers – how 'safe' is it? *Eur Neurol* 44: 42-44, 2000.

- Nakabayashi J, Yoshimura M, Morishima-Kawashima M, Funato H, Miyakawa T, Yamazaki T, Ihara Y.** Amyloid beta-protein (A beta) accumulation in the putamen and mammillary body during aging and in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp* 57: 343-352, 1998.
- Nakama H, Chang L, Fein G, Shimotsu R, Jiang CS, Ernst T.** Metamphetamine users show greater than normal age-related cortical gray matter loss. *Addiction* 106: 1474-1483, 2011.
- Niehaus L, Meyer BU.** Bilateral borderzone brain infarctions in association with heroin abuse. *J Neurol Sci* 160: 180-182, 1998.
- Obrocki J, Buchert R, Vaterlein O, Thomasius R, Beyer W, Schiemann T.** Ecstasy-long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 175: 186-188, 1999.
- O'Callaghan JP.** Quantitative features of reactive gliosis following toxicant-induced damage of the CNS. *Ann NY Acad Sci* 679: 195-210, 1993.
- Oehmichen M, Meißner C, Reiter A, Birkholz M.** Neuropathology in non-human immunodeficiency virus-infected drug addicts: hypoxic brain damage after chronic intravenous drug abuse. *Acta Neuropathol* 91: 642-646, 1996.
- Olds K, Langlois NE, Blumbergs P, Byard RW.** The pathological features of Wernicke encephalopathy. *Forensic Sci Med Pathol* 10:466-468, 2014.
- O'Leary DS, Block RI, Koeppel JA, Flaum M, Schultz SK, Andreasen NC, Ponto LB, Watkins GL, Hurtig RR, Hichwa RD.** Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology* 26: 802-816, 2002.
- Parrott AC.** Is ecstasy MDMA? A review of the proportion of ecstasy tablets containing MDMA, their dosage levels, and the changing perceptions of purity. *Psychopharmacology (Berl)* 173: 234-241, 2004.
- Parrott AC, Marsden CA.** MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) or ecstasy: the contemporary human and animal research perspective. *J Psychopharmacol* 20: 143-146, 2006.
- Pascual-Leone A, Dhuna A, Anderson DC.** Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. *Neurology* 41: 34-38, 1991.
- Pearson J, Baden MB, Richter RW.** Neuronal depletion in the globus pallidus of heroin addicts. *Drug and Alcohol Depend* 1: 349-356, 1976.
- Penning R, Fromm E, Betz P, Kauert G, Drasch G, von Meyer L.** Drug death autopsies at the Munich Institute of Forensic Medicine (1981-1992). *Forensic Sci Int* 62: 135-139, 1993.

- Pertwee RG.** Pharmacology of cannabinoid CB 1 and CB2 receptors.
Pharmacol Ther 74: 129-180, 1997.
- Pezawas LM, Fischer G, Diamant K, Schneider C, Schindler SD, Thurnher M, Ploechl W, Eder H, Kasper S.** Cerebral CT findings in male opioid-dependent patients: Stereological, planimetric and linear measurements.
Psychiatry Res Neuroimag 83: 139-147, 1998.
- Preti A, Miotto P, De Coppi M.** Deaths by unintentional illicit drug overdose in Italy, 1984-2000. Drug Alcohol Depend 66: 275-282, 2002.
- Protass LM.** Delayed postanoxic encephalopathy after heroin use.
Ann Intern Med 74: 738-739, 1971.
- Püschel K.** Drug-related death – an update. Forensic Sci Int 62: 121-128, 1993a.
- Püschel K, Teschke F, Castrup U.** Etiology of accidental/unexpected overdose in drug-induced deaths. Forensic Sci Int 62: 129-134, 1993b.
- Quinn DI, Wodak A, Day RO.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of illicit drug use and treatment of illicit drug users.
Clin Pharmacokinet 33: 344-400, 1997.
- Qiu Y, Jiang G, Su H, Lv X, Zhang X, Tian J, Zhuo F.** Progressive White Matter Microstructure Damage in Male Chronic Heroin Dependent Individuals: A DTI and TBSS Study. PloS One 8(5): e63212, 2013.
- Raz N, Torres IJ, Acker JD.** Age-related shrinkage of the mammillary bodies: in vivo MRI evidence. Neuroreport 3: 713-716, 1992.
- Reneman L, Habraken JB, Majoie CB, Booij J, den Heeten GJ.** MDMA (“ecstasy”) and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings.
Am J Neuroradiol 21: 1001-1007, 2000.
- Reneman L, Booij J, Majoie CB, Van Den Brink W, Den Heeten GJ.** Investigating the potential neurotoxicity of Ecstasy (MDMA): an imaging approach. Hum Psychopharmacol 16: 579-588, 2001.
- Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD.** (±)3,4-methylenedioxymethamphetamine (“ecstasy”)-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals.
Neuropsychobiology 42: 5-10, 2000.
- Richter RW, Pearson J, Bruun B.** Neurological complications of addiction to heroin. Bull NY Acad Med 49:3-21, 1973.
- Rogers JN, Henry TE, Jones AM, Froede RC, Byers JMI.** Cocaine-related deaths in Pima County, Arizona, 1982-1984. J Forensic Sci 31: 1404-1408, 1986.

- Romero MJ, Asensio S, Palau C, Sanchez A, Romer FJ.** Cocaine addiction: diffusion tensor imaging study of the inferior frontal and anterior cingulate white matter. *Psychiatry Res Neuroimag* 181: 57-63, 2010.
- Rose J.** The cell structure of the mammillary body in the mammals and in man. *J Anat* 74: 91-115, 1939.
- Rose JS, Branchey M, Buydens-Branchey L, Stapleton JM, Chasten K, Werrell A, Maayan ML.** Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: a technetium-99m-HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res* 67: 39-47, 1996.
- Rutka JT, Murakami M, Dirks PB, Hubbard SL, Becker LE, Fukujama K et al.** Role of glial filaments in cells and tumors of glial origin: a review. *J Neurosurg* 87: 420-430, 1997.
- Saß H, Wittchen, H-U, Zaudig M.** Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen: Hogrefe, 2003.
- Schmidt H, Vormfelde SV, Walchner-Bonjean M, Klinder K, Freudenthaler S, Gleiter CH, Gundert-Remy U, Skopp G, Aderjan R, Fuhr U.** The role of active metabolites in dihydrocodeine effects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 41: 95-106, 2003.
- Selmi F, Davies KG, Sharma RR, Neal JW.** Intracerebral haemorrhage due to amphetamine abuse: report of two cases with underlying arteriovenous malformations. *Br J Neurosurg* 9: 93-96, 1995.
- Sevy S, Smith GS, Ma Y, Dhawan V, Chaly T, Kingsley PB, Kumra S, Abdelmessih S, Eidelberg D.** Cerebral glucose metabolism and D2/D3 receptor availability in young adults with cannabis dependence measured with positron emission tomography. *Psychopharmacol (Berl)* 197: 549-556, 2008.
- Shear PK, Sullivan EV, Lane B, Pfefferbaum A.** Mammillary body and cerebellar shrinkage in chronic alcoholics with and without amnesia. *Alcohol Clin Exp Res* 20: 1489-1495, 1996.
- Sheedy D, Lara A, Garrick T, Harper C.** Size of mammillary bodies in health and disease: useful measurements in neuroradiological diagnosis of Wernicke's encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res* 23: 1624-1628, 1999.
- Shields LB, Hunsaker Iii JC, Corey TS, Ward MK, Stewart D.** Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *J Forensic Sci* 52: 1389-1195, 2007.
- Simonsen KW, Normann PT, Ceder G, Vuori E, Thordardottir S, Thelander G, Hansen AC, Teige B, Rollmann D.** Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2007. *Forensic Sci Int* 207: 170-176, 2011.

- Singh NN, Pan Y, Muengtaweeponsa S, Geller TJ, Cruz-Flores S.** Cannabis-related stroke: a case series and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*: 555-560, 2012.
- Spatt J, Glawar B, Mamoli B.** A pure amnesic syndrome after MDMA ("ecstasy") ingestion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 418-419, 1997.
- Sporer KA.** Acute heroin Overdose. *Ann Intern Med* 130: 584-590, 1999.
- Squier MV, Jalloh S, Hilton-Jones D, Series H.** Death after ecstasy ingestion: neuropathological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 756, 1995.
- Squire LR, Amaral DG, Press GA.** Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *J Neurosci* 10: 3106-3117, 1990.
- Steentoft A, Teige B, Ceder G, Vuori E, Kristinsson J, Simonsen KW, Holmgren P, Wethe G, Kaa E.** Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries. *Forensic Sci Int* 123: 63-69, 2001.
- Steentoft A, Teige B, Holmgren P, Vuori E, Kristinsson J, Hansen AC, Ceder G, Wethe G, Rollmann D.** Fatal poisoning in Nordic drug addicts in 2002. *Forensic Sci Int* 160: 148-156, 2006.
- Steinbrück S, Baumhoer D, Henle P.** Intensivkurs Anatomie. 1. Aufl. Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 2008.
- Strang J, Gurling H.** Computerized tomography and neuropsychological assessment in longterm high-dose heroin addicts. *Br J Addict* 84: 1011-1019, 1989.
- Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, Miller BL, Cummings J, Mehringer CM, Satz P, Myers H.** Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 5: 419-427, 1993.
- Suarez I, Bodega G, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ, Fernandez B.** Neuronal and astroglial response to pre- and perinatal exposure to delta-9-tetra-hydrocannabinol in the rat substantia nigra. *Dev Neurosci* 22: 253-263, 2000.
- Sullivan EV, Lane B, Deshmukh A, Rosenbloom MJ, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A.** In vivo mammillary body volume deficits in amnesic and nonamnesic alcoholics. *Alcohol clin Exp Res* 23: 1629-1636, 1999.
- Sziklas V, Petrides M.** Memory and the region of the mammillary bodies. *Prog Neurobiol* 54: 55-70, 1998.
- Takahashi T, Amano N, Asamura H, Nomiyama T, Hanihara T, Nakayama F, Fukushima H.** Correlation between glial fibrillary acidic protein-positive astrocytes and age in the human hippocampus. *Leg Med (Tokyo)* 8: 161-165, 2006.

- Tardiff K, Gross E, Wu J, Stajic M, Millman R.** Analysis of cocaine-positive fatalities. *J Forensic Sci* 34: 53-63, 1989.
- Thanvi BR, Treadwell SD.** Cannabis and stroke: is there a link? *Postgrad Med J* 85: 80-83, 2009.
- Theune M, Esser W, Druschky KF, Interschick E, Patscheke H.** Grand-Mal-Serie nach Ecstasy-Einnahme. *Nervenarzt* 70: 1094-1097, 1999.
- Thomas C, Driessen M, Arolt V.** Diagnostik und Behandlung akuter psychorganischer Syndrome. *Nervenarzt* 81: 613-630, 2010.
- Thomasius R, Schmolke M, Kraus D.** MDMA („Ecstasy“)-Konsum – ein Überblick zu psychiatrischen und medizinischen Folgen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 65: 49-61, 1997.
- Thomasius R, Gouzoulis-Mayfrank E, Karus C, Wiedenmann H, Hermle L, Sack PM, Zeichner D, Küstner U, Schindler A, Krüger A, Uhlmann S, Petersen KU, Zapletalova P, Wartberg L, Schütz CG, Schulte Markwort M, Obrocki J, Heinz A, Schmoldt A.** AWMF-Behandlungsleitlinie: Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain, Amphetamine, Ecstasy und Halluzinogene. *Fortschr Neurol Psychiatr* 72: 679-695, 2004.
- Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, Lee JY, Toga AW, Ling W, London ED.** Structural abnormalities in the brains of human subjects who use metamphetamine. *J Neurosci* 24: 6028-6036, 2004.
- Tognin S, Rambaldelli G, Perlini C, Bellani M, Marinelli V, Zoccatelli G, Alessandrini F, Pizzini FB, Beltramello A, Terlevic R, Tansella M, Balestrieri M, Brambilla P.** Enlarged hypothalamic volumes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 204: 75-81, 2012.
- Tomlinson GS, Simmonds P, Busuttil A, Chiswick A, Bell JE.** Upregulation of microglia in drug users with and without presymptomatic HIV infection. *Neuropathol Appl Neurobiol* 25: 369-379, 1999.
- Torvik A.** Two types of brain lesions in Wernicke's encephalopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 11: 179-190, 1985.
- Torvik A.** Topographic distribution and severity of brain lesions in Wernicke's encephalopathy. *Clin Neuropathol* 6: 25-29, 1987.
- Treadwell SD, Robinson TG.** Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J* 83: 389-394, 2007.
- Tsivilis D, Vann SD, Denby C, Roberts N, Mayes AR, Montaldi D, Aggleton JP.** A disproportionate role for the fornix and mammillary bodies in recall versus recognition memory. *Nat Neurosci* 11: 834–842, 2008.

- Tumeh SS, Nagel JS, English RJ, Moore M, Holman BL.** Cerebral abnormalities in cocaineabusers: demonstration by SPECT perfusion brain scintigraphy. *Radiology* 176: 821-824, 1990.
- Tzilos GK, Cintron CB, Wood JB, Simpson NS, Young AD, Pope Jr HG, Yurgelun-Todd Da.** Lack of hippocampal volume change in long-term-heavy cannabis users. *Am J Addict* 14: 64-72, 2005.
- UNODC, World Drug Report 2013.** (United Nations Publication, Sales No. E.13.XI.6).
- UNODC, World Drug Report 2014.** (United Nations Publication, Sales No. E.14.XI.7).
- Vann SD, Aggleton JP.** The mamillary bodies: two memory systems in one? *Nat Rev Neurosci* 5: 35-44, 2004.
- Vann SD, Tsivilis D, Denby CE, Quamme JR, Yonelinas AP, Aggleton JP, Montaldi D, Mayes AR.** Impaired recollection but spared familiarity in patients with extended hippocampal system damage revealed by 3 convergent methods. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 5442-5447, 2009.
- Vann SD.** Re-evaluating the role of the mammillary bodies in memory. *Neuropsychologia* 48: 2316-2327, 2010.
- Victor M.** The irrelevance of mammillary body lesions in the causation of the Korsakoff amnesic stat. *Int J Neurol* 21/22: 51-57, 1987.
- Vila N, Chamorro A.** Ballistic movements due to ischemic infarcts after intravenous heroin overdose: a report of two cases. *Clin Neurol Neurosurg* 99: 259-262, 1997.
- Volkow ND, Valentine A, Kulkarni M.** Radiological and neurological changes in the drug abuse patient. A study with MRI. *J Neuroradiol* 15: 288-293, 1988a.
- Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K.** Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 152: 641-648, 1988b.
- Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A.** Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 148: 621-626, 1991.
- Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, Hollister L.** Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 67: 29-38, 1996.

- Volkow ND, Chang L, Wang GF, Fowler JS, Franceschi D, Sedler MJ, Gatley SJ, Hitzemann R, Ding YS, Wong C, Logan J.** Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified metamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 158: 383-389, 2001.
- Wang GJ, Volkow ND, Chang L, Miller E, Sedler M, Hitzemann R, Zhu W, Logan J, Ma Y, Fowler JS.** Partial recovery of brainmetabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *Am J Psychiatry* 161: 242-248, 2004.
- Ward M, Barry J.** Opiate-related deaths in Dublin. *Ir J Med Sci* 170: 35-37, 2001.
- Warner E.** Cocaine Abuse. *Annals of internal Medicine*: 119, 226-235, 1993.
- Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W.** Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction* 96: 1113-1125, 2001.
- Webb L, Oyefeso A, Schifano F, Cheeta S, Pollard M, Ghodse AH.** Cause and manner of drug-related fatality: an analysis of drug-related deaths recorded by coroners in England and Wales in 2000. *Drug and Alcohol Dependence* 72: 67-74, 2003.
- Weber M, Scherf n, Kahl T, Braumann UD, Scheibe P, Kuska JP et al.** Quantitative analysis of astrogliosis in drug-dependent humans. *Brain Res* 1500: 72-87, 2013.
- Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J.** Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis.* 19: 1-22, 2000.
- Yen DJ, Wang SJ, Ju TH, Chen CC, Liao KK, Fuh JL, Hu HH.** Stroke associated with methamphetamine inhalation. *Eur Neurol* 34: 16-22, 1994.
- Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, Lubman DI.** Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 65: 694-701, 2008.
- Zachariah SB.** Stroke after heavymarijuana smoking. *Stroke* 22: 406-409, 1991.
- Zhu BL, Oritani S, Shimotouge K, Ishida K, Quan L, Fujita MQ, Ogawa M, Maeda H.** Methamphetamine-related fatalities in forensic autopsy during 5 years in southern half of Osaka city and surrounding areas. *Forensic Sci Int* 113: 443-447, 2000.

7 Anhang

7.1 Daten der Drogengruppe

Fall-Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Hirngewicht (g)	pm-Zeit (Std)	Dauer Drogenkonsum
1	17	w	1423	26	nb
2	19	m	1705	24	nb
3	20	w	1275	7	nb
4	20	m	1413	15	> 6 J
5	21	w	1405	6	nb
6	22	m	1396	18	nb
7	23	m	1517	29	> 6 J
8	25	m	1603	23	9 J
9	35	w	1194	22	> 7 J
10	37	m	1436	13	nb
11	39	m	1342	26	nb
12	39	m	1536	56	> 9 J
13	43	m	1692	15	nb
14	45	m	1403	4	nb
15	45	m	1629	15	nb
16	49	m	1355	94	nb
17	61	m	1468	31	nb

7.2 Daten der Kontrollgruppe

Fall-Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Hirngewicht (g)	pm-Zeit (std)	Todesursache
K1	16	m	1603	34	Sturz aus der Höhe
K2	19	m	1649	23	Parcovirusinfektion
K3	22	m	1559	24	SHT
K4	24	m	1698	39	SAB
K5	25	w	1388	7	Anorexie
K6	27	m	1502	40	Ertrinken
K7	29	m	1451	21	ICB
K8	30	w	1269	53	Koronarthrombose
K9	32	m	1655	40	Erhängen
K10	33	m	1606	19	Erhängen
K11	35	m	1762	27	Herzhypertrophie (906 g) Aortenstenose
K12	44	m	1580	76	Erhängen
K13	48	m	1410	7	LAE
K14	48	m	1444	22	Koronarthrombose
K15	49	m	1884	6	Herzhypertrophie (650 g)
K16	51	w	1416	47	LAE
K17	53	m	1210	13	Herzinfarkt
K18	70	m	1485	52	SHT
K19	72	m	1322	45	Erhängen
K20	81	w	1207	41	LAE
K21	82	w	nb	74	SDH
K22	87	w	1248	41	SHT
K23	100	w	1337	33	Herzversagen

7.3 Daten der Alkoholgruppe

Fall-Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Hirngewicht (g)	pm-Zeit
A1	38	w	1264	18
A2	38	m	1376	45
A3	39	m	1302	50
A4	40	w	1354	51
A5	40	m	1358	24
A6	41	m	1324	24
A7	43	w	1166	23
A8	43	m	1400	114
A9	43	m	1436	114
A10	43	m	1507	47
A11	44	m	1387	21
A12	44	m	1501	48
A13	44	m	1528	22
A14	45	m	1283	23
A15	46	m	1371	41
A16	47	w	1124	23
A17	47	m	1218	80
A18	47	m	1239	17
A19	47	m	1450	96
A20	48	m	1391	50
A21	48	m	1508	30
A22	49	w	1051	96
A23	49	m	1483	69
A24	49	m	1525	72
A25	49	w	1886	70
A26	50	w	1258	118
A27	50	m	1501	72
A28	51	w	nb	45
A29	52	m	1231	25
A30	52	w	1240	60
A31	52	m	1365	30
A32	54	m	1607	114
A33	56	w	1160	24
A34	56	m	1556	39
A35	58	w	1307	9
A36	60	w	1002	39
A37	61	m	1339	13
A38	63	w	1198	55
A39	64	m	1410	75
A40	65	w	1228	24
A41	66	w	1308	48
A42	66	m	1357	84
A43	69	m	1153	23

7.4 Daten der HIV-positiven Gruppe

Fall-Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Hirngewicht (g)	pm-Zeit
HIV 1	31	m	1349	168
HIV 2	34	m	1577	44
HIV 3	35	w	1249	30
HIV 4	38	w	1076	180
HIV 5	41	w	1281	15
HIV 6	47	m	1580	27

7.5 Daten der Schizophreniegruppe

Fall-Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Hirngewicht (g)	pm-Zeit
SCH 1	36	m	1478	46
SCH 2	39	w	1207	47
SCH 3	46	m	1200	31
SCH 4	47	m	1600	34
SCH 5	54	w	1175	31

7.6 Nervenzelldichte

Gruppe	MW	SEM	p-Wert
Kontrollgruppe	22,6426	3,26645	–
Drogentote	17,8061	2,75273	0,28
Alkoholtote	27,5265	2,36017	0,23
HIV	16,02	3,96387	0,34
Schizophrenie	31,6925	12,00315	0,33

MW = Mittelwert GFAP | SEM = Standardfehler des Mittelwerts | p-Wert = Signifikanzniveau

7.7 Immunhistochemische Untersuchungen

Ident.-Nr.	Zahl GFAP-pos. Astrozyten pro mm ²
G 088/09	13,74
G 110/09	21,76
G 123/09	62,70
G 592/09	26,15
G 598/09	26,41
G 608/09	44,69
G 609/09	22,93
G 020/10	4,68
G 040/10	10,99
G 059/10	28,09
G 060/10	22,66
G 069/10	27,41
G 072/10	30,10
G 108/10	7,15
G 132/10	32,05
G 135/10	46,96
G 136/10	53,83
G 142/10	48,51
G 173/10	22,85
G 176/10	46,37
G 178/10	66,33
G 183/10	17,90
G 191/10	47,15
G 193/10	31,47
G 197/10	17,68
G 198/10	18,29
G 211/10	35,41
G 503/10	33,15
G 505/10	22,53
G 549/10	15,19
G 599/10	18,98
G 620/10	55,46
G 017/11	19,14
G 018/11	34,73
G 023/11	25,41
G 024/11	48,51
G 045/11	30,15
G 066/11	31,21
G 087/11	42,53
G 502/11	38,55
G 514/11	49,24
G 526/11	22,01
G 529/11	14,55
G 540/11	49,51

Ident.-Nr.	Zahl GFAP-pos. Astrozyten pro mm ²
BW 118	16,96
BW 119	14,05
BW 120	11,94
BW 126	9,11
BW 130	5,92
BW 145	2,16
BW 151	11,33
BW 156	29,52
BW 199	23,85
BW 200	12,73
BW 211	10,25
BW 212	4,60
BW 232	28,64
BW 239	10,13
BW 245	24,35
BW 248	6,41
BW 249	6,81
BW 250	31,77
BW 257	9,70
BW 268	13,30
BW 270	38,95
BW 271	19,56
BW 285	55,48
BW 288	49,23
BW 303	14,01
BW 306	11,93
BW 307	17,01
BW 309	12,70
BW 314	21,89
BW 317	6,21
BW 319	6,66
BW 323	5,00
BW 324	17,06
BW 333	24,21
BW 457	22,72

Ident.-Nr.	Zahl GFAP-pos. Astrozyten pro mm ²
00gs02193	13,03
02gs00788	26,37
03gs01723	8,86
04gs00283	11,09
04gs00284	13,07
06gs00259	10,51
06gs00946	5,43
06gs01061	5,85
06gs01120	3,63
06gs01259	2,72
06gs01468	22,83
07gs22281	29,29
08gs00166	43,60
08gs00344	39,85
09gs00649	20,43

7.8 Chemikalien

- Antikörper: GFAP
- DAB-Lösung: Liquid DAB Substrate Kit, Kat. Nr. 00-2014
- Zymed® Laboratories Inc., San Francisco, Kalifornien, USA
- Diluent: Andibody Diluent, Ready-to-use, Kat. Nr. 00-3218
- Zymed® Laboratories Inc., San Francisco, Kalifornien, USA
- Formalin, 4%ig mit PBS gepuffert
- Histostain® Plus Kit, Kat. Nr. 85-9043
- Zymed® Laboratories Inc., San Francisco, Kalifornien, USA
- PBS-Puffer: PBS-Tablets, Kat. Nr. 18912-014
- GIBCO™, Auckland, Neuseeland

7.9 Abkürzungsverzeichnis

Fachliche Abkürzungen:

■ ABC-Methode	Avidin-Biotin-Complex-Methode
■ Aqua dest.	Aqua destillata = destilliertes Wasser
■ CB-Rezeptor	Cannabinoid-Rezeptor
■ CT	Computertomographie
■ DAB	Diaminobenzidin
■ DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders – IV
■ DTI	Diffusions-Tensor-Imaging
■ GFAP	glial fibrillary acidic protein, saures Gliafaserprotein
■ HE	Hämatoxylin-Eosin
■ HIV	Human Immundeficiency Virus
■ ICD-10	International Classification of Diseases – 10
■ MDE	3,4-Methylendioxyethylamphetamin
■ MDMA	3,4-Methylendioxymethylamphetamin
■ MRT	Magnetresonanztomographie
■ NF	Neurofilament Protein
■ PBS-Puffer	Phosphate buffered saline Puffer
■ PET	Positronen-Emissions-Tomographie
■ SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
■ THC	Δ 9-Tetrahydrocannabinol
■ WKS	Wernicke-Korsakoff-Syndrom
■ ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Matthias Graw, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Möglichkeit, die hier vorgelegten Untersuchungen durchführen zu können.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Büttner, Direktor des Instituts für Rechtsmedizin der Universitätsmedizin Rostock, danke ich sowohl für die stetige fachliche als auch überaus menschliche Unterstützung.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Serge Weis, Leiter des Bereichs Neuropathologie, Landesnervenklinik Wagner-Jauregg, Linz, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Frau Susanne Ring, Technische Assistentin am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, bedanken, von der ich nicht nur in Hinsicht auf technische Fragen noch viel lernen konnte.

Auch meine Freunde und meine Familie standen mir zu jeder Zeit und in jeder Hinsicht mit Rat und Tat zur Seite – auch dafür herzlichen Dank.

Eidesstattliche Versicherung

Jana Eisenlohr

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Immunhistochemische und morphometrische
Untersuchungen der Corpora mamillaria bei Drogentoten**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 04.05.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand